HC 4N59 R

# Die Vitamine

Kritische Übersicht
der Lehre von den Ergänzungsstoffen

von

Ragnar Berg

Leipzig • Verlag von S. Hirzel

12,50 X

16. VII. 22

BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

ENSLIN
UNG FÜR MEDIZIN
LIN N.W.6

# Die Vitamine

# Die Vitamine

Kritische Übersicht
der Lehre von den Ergänzungsstoffen

von

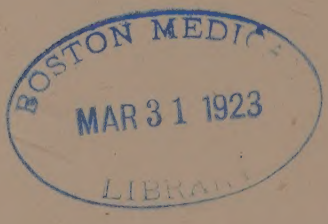
Ragnar Berg
Leiter des physiologisch-chemischen Laboratoriums
auf Weißer Hirsch

Verlag von S. Hirzel in Leipzig 1922

20592 Hrz 7

Copyright by S. Hirzel at Leipzig 1922

5. N. 3.




Alle Rechte vorbehalten

# Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung . . . . . 1

Kapitel I.

Biologische Wertigkeit der Eiweißarten.

1. Biologische Wertigkeit der Aminosäuren. . . . . 10
2. Das Verhältnis der stickstoffhaltigen zu den stickstofffreien Nährstoffen in der Nahrung. . . . . 16
3. Bedeutung des Mineralstoffwechsels . . . . . 19
4. Biologische Bedeutung der verschiedenen pflanzlichen Eiweißarten . . . . . 19
5. Biologische Wertigkeit der tierischen Eiweißarten . . . . . 28
6. Bedingungen für eine volle Wirksamkeit der verschiedenen Eiweißarten . . . 33

Kapitel II.

Die Bedeutung der Mineralstoffe.

1. Herstellung suffizienter Nährsalzmischungen . . . . . 37
2. Bedeutung der einzelnen Mineralstoffe . . . . . 41
3. Bedeutung des Basenüberschusses . . . . . 44
4. Azidosis . . . . . 48
5. Paradoxe Wirkung der Kalksalze im Organismus . . . . . 53
6. Darreichung von Basen als Mittel gegen Azidosis . . . . . 56
7. Bindungsform und Wirkungsweise der Mineralstoffe . . . . . 58
8. Abhängigkeit der Mineralstoffe voneinander . . . . . 59
9. Verwertbarkeit des Kalkes in verschiedenen Formen der Darreichung . . . . 60
10. Einfluß der Oxydation auf die biologische Wertigkeit der Säurebildner . . . 62

Kapitel III.

Beriberi und andere Polyneuritide.

1. Ätiologie . . . . . 68
2. Isolierung des Vitamins . . . . . 76
3. Eigenschaften des Funkschen Vitamins . . . . . 80
4. Vorkommen des Vitamins . . . . . 87
5. Folgen des Vitaminmangels.
   a) Klinisches . . . . . 89
   b) Pathologisch-anatomisches . . . . . 90
   c) Formen der Krankheit. . . . . 91
6. Analyse der Erscheinungen.
   a) Bedeutung der Symptome. . . . . 93
   b) Wirkung der Funkschen Vitamine . . . . . 95

c) Unterschiede in der Wirkung von Funks Vitamin und dem wasserlöslichen B oder D . . . . . Seite 97
d) Unterschiede zwischen wasserlöslichem B und wasserlöslichem D . . . . . 98
e) Verhalten der Drüsen . . . . . 102
f) Krafthaushalt . . . . . 105
g) Unterschiede zwischen Polyneuritis und dem Hungerzustande . . . . . 107
7. Ältere Erklärungsversuche . . . . . 110
8. Zusammenfassung . . . . . 114

Kapitel IV.

Die Bedingungen des Wachstums.

1. Zur Einführung . . . . . 127
2. Bedeutung des Eiweißes . . . . . 129
3. Bedeutung der Mineralstoffe . . . . . 133
4. Bedeutung der Zubereitung der Nahrung . . . . . 136
5. Das fettlösliche Komplettin A . . . . . 137
6. Das Wachstumskomplettin wasserlösliches B
a) Geschichtliches . . . . . 139
b) Vorkommen von B . . . . . 143
c) Bestimmung von B . . . . . 145
d) Eigenschaften des Komplettins B . . . . . 146
e) Physiologische Wirkungen des Wachstumskomplettins B . . . . . 148
7. Verhalten der innersekretorischen Drüsen . . . . . 151
8. Bedeutung der Ernährung der Mutter . . . . . 153
9. Einfluß der Wachstumshemmung auf das spätere Wachsen . . . . . 156
10. Zusammenfassung . . . . . 157
Anhang: Sprue
a) Klinisches Bild . . . . . 160
b) Pathologisch-anatomisches Bild . . . . . 161
c) Prognose . . . . . 161
d) Therapie . . . . . 162
e) Ätiologie . . . . . 162

Kapitel V.

Das fettlösliche Komplettin A.

1. Geschichte, Isolierung . . . . . 166
2. Vorkommen . . . . . 168
3. Komplettin A und Lipochrome . . . . . 170
4. Verhältnis zu den anderen Komplettinen . . . . . 172
5. Eigenschaften des Komplettins A . . . . . 173
6. Physiologische Wirkungen des fettlöslichen Komplettins A . . . . . 175
7. A und Xerophthalmie bzw. Keratomalazie . . . . . 176
8. A und Osteomalazie . . . . . 178
9. A und Rachitis . . . . . 179
10. A und Pellagra . . . . . 182
11. A und Ödeme . . . . . 182
12. Einfluß auf die endokrinen Drüsen . . . . . 182

## Kapitel VI.

Seite

### Das antiskorbutische Komplettin C.

1. Geschichtliches . . . . . 186
2. Skorbutepidemien der letzten Jahre . . . . . 190
3. Vorkommen des Antiskorbutikums „wasserlösliches C“ .
   a) Vorkommen . . . . . 193
   b) Natürliche Schwankungen des C-Gehaltes . . . . . 195
   c) Einwirkung des Keimens auf den C-Gehalt der Samen . . . . . 197
4. Eigenschaften des Komplettins C. . . . . 198
5. Konstitution des antiskorbutischen Komplettins C . . . . . 202
6. Physiologische Folgen von C-Mangel
   a) Das klinische Bild . . . . . 205
   b) Das pathologisch-anatomische Bild . . . . . 206
   c) Wechselwirkung zwischen C und Mineralstoffen . . . . . 207
   d) Purpuraformen und C-Mangel . . . . . 208
6. Wirkungsweise des antiskorbutischen Komplettins . . . . . 208

## Kapitel VII.

### Die Ödemkrankheit.

1. Klinisches Bild . . . . . 210
2. Pathologisch-anatomisches Bild . . . . . 211
3. Prognose . . . . . 212
4. Stoffumsatz
   a) Stickstoffumsatz . . . . . 213
   b) Kochsalzumsatz . . . . . 213
5. Ätiologische Bedeutung der Nahrung
   a) Die krankmachende Nahrung . . . . . 214
   b) Die Kriegsernährung . . . . . 216
   c) Gefängniswassersucht . . . . . 216
   d) Schiffsberiberi . . . . . 216
6. Beitragende Ursachen zur Ödemkrankheit
   a) Mikroorganismen . . . . . 218
   b) Mangelhafte Energiezufuhr . . . . . 219
   c) Komplettinmangel . . . . . 219
   d) Verwandtschaft der Ödemkrankheit mit dem Mehlnährschaden . . . . . 220
7. Ursachen des Hydrops
   a) Chemische Ursachen . . . . . 221
   b) Cholesterinverarmung . . . . . 221
   c) Anomalien des Mineralstoffwechsels . . . . . 223
   d) Einfluß der Hydrämie . . . . . 224
   e) Herzschwäche . . . . . 225
   f) Verhalten der Nieren . . . . . 225
   g) Wirkung der Ionen auf die Nieren . . . . . 226
   h) Die Herabsetzung des Blutdruckes . . . . . 227
   i) Einfluß von B-Mangel . . . . . 227
   k) Mangel an Kalium und Kalzium . . . . . 228
8. Zusammenfassung . . . . . 228

Seite

Anhang: Verwandte Nährschäden
a) Der Mehlnährschaden . . . . . 230
b) Milchnährschaden . . . . . 231
c) Fett als schädigendes Moment in der Säuglingsnahrung . . . . . 232

## Kapitel VIII.

## Pellagra.

1. Klinisches Bild . . . . . 234
2. Pathologisch-anatomisches Bild . . . . . 236
3. Die pellagrogene Nahrung . . . . . 238
4. Bisherige Anschauungen über die Ätiologie
a) Mikroorganismen als Ursache . . . . . 239
b) Die Wirkung des Maisfarbstoffes Zeochin . . . . . 241
c) Einfluß des Maistoxins . . . . . 243
d) Bedeutung der Insuffizienz des Maisproteins . . . . . 245
e) Erfahrungen in Nordamerika . . . . . 246
f) Bedeutung des Eiweißmangels an sich . . . . . 247
g) Pellagra und Hungerödem . . . . . 248
h) Vitaminmangel . . . . . 248
i) Komplettinmangel . . . . . 248
k) Einfluß der Mineralstoffe . . . . . 249
l) Einfluß der Kieselsäure . . . . . 250
m) Einfluß der Psyche . . . . . 250
n) Komplikationen . . . . . 251
5. Zusammenfassung . . . . . 251
Schlußwort
1. Die Schwierigkeiten der modernen Ernährungsversuche . . . . . 254
2. Komplettingehalt der Nahrungsmittel . . . . . 256
3. Die Ernährung bei Komplettinversuchen . . . . . 262
4. Nächste Aufgaben der Komplettinforschung . . . . . 265
5. Notwendigkeit der Staatshilfe bei diesen Untersuchungen . . . . . 266
Literaturverzeichnis . . . . . 267
Sachregister . . . . . 307
Autorenverzeichnis . . . . . 320

BOSTON MEDI
MAR 31 1923
LIBR

# Einleitung.

Von Liebigs Tagen bis zu 1910 kannte man nur vier Nährstoffklassen: Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Salze. Gewiß hatte schon Liebig darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn auch nur ein Bestandteil in der Nahrung in zu geringer Menge vorhanden ist, keine normale Entwicklung, sei es bei Pflanzen oder Tieren, statthaben kann: die Entwicklung der Lebewesen richtet sich nach dem verhältnismäßig in geringster Menge in der Nahrung dargebotenen Stoffe (kurz: Minimumgesetz). Die überragende Bedeutung des Eiweißes als Hauptbaustoff der Zellen führte jedoch bald dahin, daß man alles andere über der Eiweißzufuhr fast ganz vergaß. So war es eine Tat von Rubner, als er nachwies, daß mit einer gewissen Eiweißzufuhr allein noch nicht genug getan ist; man muß vielmehr darauf sehen, daß dem Körper das nötige Energiemaß zugeführt wird. Über diese neu entdeckten Grundbedingungen vergaß man wiederum alles andere und seitdem empirisch ein gewisses Verhältnis zwischen den stickstoffhaltigen und den stickstofffreien Nährstoffen in der Nahrung noch festgelegt worden war, betrachtete man sozusagen das Gebäude der Ernährungslehre als wenigstens in Rohbau fertig. Es käme nur noch darauf an, die einzelnen Kammern dieses Gebäudes weiter auszustatten, aber man glaubte kaum, daß etwas wesentlich Neues hinzukommen würde.

Dabei hatte man aber ganz die vierte Nährstoffklasse übersehen. Die Mineralstoffe der Nahrung oder, wie sie wohl gewöhnlich genannt werden, die Nährsalze, waren durch übereilt in die Praxis umgesetzte, unbewiesene Annahmen mancher Laienheilkünstler und Kurpfuscher derart in Mißkredit geraten, daß niemand sich an die ernsthafte Durchforschung dieses Gebietes heranwagte. Selbst habe ich vor mehr als einem halben Mannesalter, dazu durch die bahnbrechenden Arbeiten von Carl Röse, meinem verehrten früheren Chef, veranlaßt, auf die Bedeutung der Mineralstoffe aufmerksam gemacht. Aber so gern man auch für Stickstoff und Kohlenhydrate, allenfalls auch für die Fette die Geltung des Minimumgesetzes anerkennen wollte, sowenig schien dieses Gesetz praktisch genommen für die Mineralstoffe vorhanden zu sein. Die Menge der Gesamtasche und des Kochsalzes, später allenfalls auch von Kalk und Phosphorsäure, war das einzige, was irgendwelche Beachtung fand. Daß außer diesen noch eine Menge anderer Stoffe in der sog. Asche vorhanden

sind, die auch zu den wirklichen Nährstoffen gerechnet werden müssen, wurde höchstens theoretisch zugegeben. Die Folgerung daraus: das Minimumgesetz besäße auch für jeden einzelnen von diesen Bestandteilen volle Gültigkeit, wurde entweder bezweifelt oder gewöhnlich totgeschwiegen.

Der schwerste Fehler der alten Ernährungslehre war eben, daß man die universelle Bedeutung des Minimumgesetzes vergaß. Man übersah die Abhängigkeit jedes einzelnen Bausteines von allen den anderen, daß nicht so sehr die absolute Menge, als das verhältnismäßige Vorkommen der Baustoffe in der Nahrung das für die Entwicklung Maßgebende sei und daß man den Bedarf des Körpers an einem Stoffe nur bei gleichzeitiger Berücksichtigung aller anderen Faktoren in der Nahrung festlegen kann.

Dazu kam als zweiter Fehler, auf den ich schon vor 15 Jahren aufmerksam gemacht habe, daß die Versuchsdauer bei den Ernährungsversuchen durchgängig viel zu kurz bemessen wurde. Selbst dehnte ich die Dauer meiner Versuche auf acht Tage, dann auf vierzehn Tage, schließlich auf mehrere Monate aus. Dabei wurde immer deutlicher, wie innig der Zusammenhang zwischen den einzelnen Bausteinen unserer Nahrung ist und wie unmöglich es ist, den Bedarf an und das Verhalten von irgendeinem Stoffe zu untersuchen, wenn nicht alle gleichzeitig in der Nahrung vorhandenen Stoffe in optimaler Menge vertreten sind. Der dritte Fehler der älteren Ernährungsforschung war schließlich, daß man von vornherein annahm, die durchschnittliche Ernährung der zivilisierten Völker enthalte alles nötige in den notwendigen Mengen, besonders wenn der kurzdauernde Versuch keine sofortige und handgreifliche Gewichtsabnahme ergab. Man gewöhnte sich deshalb an, das erst zu Beweisende als Grundlage für die Untersuchungen über den Bedarf anzunehmen, und erachtete ganz einfach die Durchschnittszufuhr als gleichbedeutend mit dem Bedarf an den betreffenden Stoffen[1]).

Dieses Jahr nun (vorliegende Arbeit ist 1920 angefangen) können wir das zehnjährige Jubiläum einer neuen Epoche in der Ernährungslehre feiern. Noch vor zehn Jahren hätte es den lebhaftesten Widerspruch herausgefordert, wenn jemand behauptet hätte, daß die Nahrung außer den bekannten vier Stoffgruppen noch eine ganze Anzahl anderer, ihrer Natur nach noch unbekannter

[1]) In dieser Weise geht z. B. Rubner noch in neuester Zeit bei der Beantwortung der Frage vor, ob die deutsche Kriegs- und Nachkriegsernährung genügend Kalk enthält. Er nimmt ganz einfach an, daß die Vorkriegsernährung in dieser Hinsicht in Deutschland wie in Japan genügend gewesen ist und kommt dann bei dem Vergleich zu dem Schluß, daß unsere Nahrung jetzt vollauf genügend Kalk enthält. Dabei ist ihm das Mißgeschick passiert, teils fehlerhafte oder nur angenommene Kalkwerte für die Nahrung zu benutzen, teils auch zu übersehen, daß schon die Vorkriegsernährung hier von Spezialforschern wiederholt als zu kalkarm erwiesen worden ist!!

Stoffe enthielte, die für das Gedeihen des Lebens unumgänglich notwendig wären. Als Schaumann hier in Deutschland zuerst von solchen notwendigen Ergänzungsstoffen sprach, habe ich mich selbst die längste Zeit gegen diese Annahme gesträubt und versucht die Wirkungen dieser Stoffe gemäß meinem Steckenpferde, dem Mineralstoffwechsel, zu erklären. Es erschien zu unglaublich, daß man das Vorkommen solcher Stoffe dreiviertel Jahrhundert übersehen hätte, wogegen es eine Tatsache sei, daß die Wirkungen der Mineralstoffe weder insgesamt noch im besonderen auch nur im entferntesten bekannt seien, und daß man deshalb auf diesem Gebiete noch die verschiedensten Überraschungen zu erwarten hätte. Aber schon damals tauchten sogleich gewisse Tatsachen auf, die, wenn sie sich bewahrheiteten, eine solche Erklärungsweise unmöglich machten: das wären vor allem die geradezu homöopathische Winzigkeit der zur Wirkung notwendigen Gaben dieser Stoffe, andererseits die Thermolabilität derselben. Daß die Erwärmung der Nahrung auch auf den Mineralstoffwechsel Einfluß ausüben kann, war allerdings schon bekannt; wir wußten z. B., daß die für den Körper des Neugeborenen notwendigen Komplexsalze der Karbonophosphate von Kalzium und Magnesium in der Milch bei längerer Erwärmung derselben sich zersetzen und daß die unlöslichen Karbonate und Phosphate dabei ausfallen, wobei sie sich teilweise so fest an die Wandungen des Kochgefäßes ansetzen, daß dadurch lebenbedrohender Kalkmangel entsteht. Aber wenn auch derartige Veränderungen nicht zuletzt durch die Verluste an unorganischen Basen von ausschlaggebender Bedeutung sein müssen, handelt es sich dabei doch um Zenti- oder gar Dezigramme, während bei den antineuritischen Stoffen schon Milligramme oder gar Bruchteile von Milligrammen noch große Wirkungen hervorrufen können.

Als dann sogar noch andere Stoffklassen gefunden wurden, die ähnliche Wirksamkeit besaßen, wenn sie auch anders gerichtet waren, wurde meine Hypothese natürlich gänzlich unhaltbar und ich mußte mich damit abfinden, daß unsere Nahrung tatsächlich kleine aber lebenswichtige Mengen einer ganzen Anzahl bisher unerkannt gebliebener Stoffklassen enthält. Daß sie nicht früher erkannt worden sind, ist in erster Reihe eben durch die vorher benutzte kurze Versuchsdauer zu erklären.

Die Literatur, welche diese Forschungen schon veranlaßt haben, ist in den wenigen Jahren schon ganz gewaltig angeschwollen. Von größter ursächlicher Bedeutung als hemmender Faktor hat sich dabei der Weltkrieg mit seinen völkertrennenden Maßnahmen erwiesen. Durch diese wurde es dem einzelnen Forscher unmöglich, sich über ähnliche Versuche, wie er sie selbst vornahm, genügend zu orientieren. Besonders wir hier in Deutschland haben unter dieser Sachlage schwer gelitten, und dies ist wohl teilweise die Ursache, weshalb Deutschland auf diesem Forschungsgebiete so vollkommen überholt worden ist,

obgleich die Vitaminforschung gerade auf Deutschland als wissenschaftliches Vaterland blicken kann. So waren die während des Krieges erscheinenden deutschen Arbeiten gewöhnlich längst von den amerikanischen überholt, wobei außerdem die befruchtende Wirkung der fremden Arbeiten den deutschen fremd blieb. Dies alles nebst der ungeheueren Zersplitterung der Literatur hat ein Durcheinander hervorgerufen, durch welches sich der einzelne ohne jahrelange Arbeiten schwerlich hindurchfinden kann.

Da ich von Anfang an diesen Forschungen das lebhafteste Interesse entgegengebracht habe, ist es mir möglich gewesen, die einschlägige Literatur einigermaßen vollständig zusammenzubringen. Nachdem jetzt das erste Dezennium der Vitaminforschung vollendet ist, mag es mir deshalb gestattet sein, nach Möglichkeit eine zusammenfassende Übersicht, eine literarische Studie über das bisher bekannt Gewordene auf den folgenden Blättern zu geben. Es ist dies allerdings ein Beginnen, das fast die Kräfte eines einzelnen übersteigt, da man dabei die verschiedensten Gebiete der Chemie, der Physiologie, der inneren und der pathologischen Medizin und Anatomie durchstreifen muß. Berücksichtigen wir dazu die auf diesem Gebiete herrschende Verwirrung, dürfte es kaum noch nötig sein, das wohlwollende Übersehen des Lesers anzurufen: ohne einige Mißverständnisse wird ein derartiger erster Versuch kaum ablaufen können!

Diese Verwirrung macht sich nicht zuletzt in den Bezeichnungen der neuen Stoffklassen kund. Im Anfang dieser Forschungen, wo man sich noch ausschließlich mit der Beriberi und der dieser verwandten experimentellen Polyneuritis beschäftigte, hatte man ein gewisses Recht, die Heilwirkung wie die Schutzwirkung der neuentdeckten Stoffe einfach in Parallele mit den gewöhnlichen Heilmitteln zu setzen. Die Folge davon wurde, daß jeder neuentdeckte Stoff oder richtiger jedes neue Stoffgemenge einen besonderen Namen bekam. Als ältesten Namen haben wir die X-Säure zu betrachten, wie Hulshoff-Pol schon 1902 (38) und 1907 (68) sein aus der Bohne Katjang hidjoe isoliertes antineuritisches Präparat nannte. Auch die ersten Japaner, die das Antineuritikum zu isolieren versuchten, betrachteten die Substanz als eine Säure und nannten sie Aberisäure (136). Funk fand dann, daß es sich um eine organische Base handelte, die er Vitamin nannte. Es war nur selbstverständlich, daß sofort eine Menge Versuche gemacht wurden, die neuen Errungenschaften technisch auszubeuten, und es ergoß sich ein Strom von antineuritischen Präparaten in den Handel, der noch lange nicht versiegt ist, und ebenso selbstverständlich mußte jedes dieser Präparate seinen geschützten Namen haben: Oryzanin (210), Torulin (220), Orypan (884), Antiberiberin (320), Oridin (1113), Sitacoid (714) usw. Inzwischen waren andere solche lebensnotwendigen Stoffe aufgetaucht, welche die Nahrung vollwertig machen sollten,

weshalb Röhmann (472, 522) den zusammenfassenden Namen Ergänzungskörper vorschlug. Die praktischen Amerikaner umschifften die Schwierigkeiten der Namengebung, indem sie auf besondere Namen verzichteten und nur von dem fettlöslichen Faktor A, dem wasserlöslichen B oder wasserlöslichen C sprachen. Abderhalden (803, vgl. 1230) benutzt für die antineuritischen Stoffe die Bezeichnung Eutonin, damit Kenntnisse über die Wirkungsweise derselben voraussetzend, die leider noch nicht vorhanden sind. Ebenso unglücklich ist seine Bezeichnung des wasserlöslichen Wachstumskomplettins als Nutramin, da diese Stoffe tatsächlich stickstofffrei sind. Auch andere mehr oder weniger gelungene Namen sind aufgetaucht, wie das hochtrabende Biophor (1312), gerade als ob nicht jeder Bestandteil in der Nahrung ein „Lebensbringer" wäre! Um etwas Ordnung in das Chaos zu bringen, vermehrt es Drummond (1167), indem er vorschlägt, den ältesten Namen Vitamin für sämtliche Ergänzungsstoffe zu benutzen, für das ursprüngliche Funksche Antineuritikum die englische Schreibweise und Aussprache Vitamine beizubehalten und bei der Bezeichnung der übrigen Stoffe die Löslichkeitsbezeichnung wegzulassen.

Gegen diesen Vorschlag spricht verschiedenes. Gegen den Kollektivnamen Vitamin spricht, daß einige der darunter fallenden Stoffe gänzlich stickstofffrei sind, also überhaupt keine Amine sind. Weiter scheint es mit ziemlicher Sicherheit festzustehen, daß ein stickstoffreies Antineuritikum noch existiert, das von dem Funkschen verschieden ist, besonders auch durch leichte Löslichkeit in Wasser sich auszeichnet; in dem Falle kommt nach den Regeln der Priorität der ursprüngliche Name der Substanz zu, für welche sie der namengebende Autor zuerst benutzt hat, und die Bezeichnung Vitamin auch für diese zweite Substanzklasse hat auch tatsächlich schon die schlimmste Verwirrung herbeigeführt. Wenn man aber die antineuritische Substanzklasse als Vitamine bezeichnet, entsteht ebenfalls das schwerste Durcheinander, wenn man dieselbe Bezeichnung auch noch als Kollektivname für alle anderen Stoffe in der Nahrung benutzen will. Man geht auch nicht zuweit, wenn man behauptet, daß die immer noch herrschenden Mißverständnisse innerhalb der modernen Ernährungsforschung zum größten Teil eben auf dieser mißbräuchlichen Benutzung der Bezeichnung Vitamins beruhe. Die Deutlichkeit verlangt in der physiologischen Chemie ebensogut wie in jeder anderen Wissenschaft, daß ein Name absolut eindeutig ist, also nicht zu Verwechslungen Veranlassung geben kann. In diesem Falle gebührt dem von Röhmann aufgebrachten Kollektivnamen Ergänzungsstoffe der Vorrang, der über die Natur dieser Stoffe weiter nichts aussagt, als daß diese Stoffe die bislang bekannten vier Stoffklassen Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Mineralstoffe erst zu einer vollwertigen Nahrung ergänzen. Damit diese Bezeichnung in der internationalen Wissenschaft Eingang

finden kann, müssen wir sie in die internationale Sprache der Wissenschaft übertragen, und als Kollektivname werden wir deshalb in dem folgenden die Bezeichnung Komplettine benutzen. Dann bleibt die Bezeichnung Vitamin, in englischer und romanischer Zunge Vitamine, in Übereinstimmung mit Funks ursprünglicher Meinung eindeutig für die stickstoffhaltigen antineuritischen Stoffe, während evtl. neuentdeckte stickstofffreie Antineuritika später eine besondere Benennung bekommen müssen. Den wasserlöslichen Wachstumsförderer bezeichnen wir als Komplettin B (wobei wir allerdings im Gedächtnis behalten müssen, daß dieser nur in den seltensten Fällen getrennt von den Vitaminen untersucht worden ist; mehr darüber später!), den fettlöslichen Faktor als Komplettin A und den antiskorbutischen Faktor als Komplettin C. Damit ist die Eindeutigkeit der Bezeichnungen voll gewährleistet.

Wie mit den Ergänzungsstoffen selbst verhält es sich dann mit den durch Mangel an Ergänzungsstoffen verursachten Krankheiten. Funk (323) hat diese Avitaminose genannt, aber wenn wir die Bezeichnung Vitamin nur noch für das stickstoffhaltige antineuritische Prinzip behalten, würde die Bezeichnung von Skorbut, Pellagra usw. als Avitaminose vollkommen irreführend sein. Für alle diese durch Mangel der Nahrung an irgendeinem Ergänzungsstoff verursachten Krankheiten werden wir deshalb im folgenden die Bezeichnung Akomplettinosen, zu deutsch Mangelkrankheiten, benutzen, welche Bezeichnung ja auch schon seit langem in der deutschen Sprache Heimrecht gefunden hat. Diese Kollektivbezeichnung ist um so mehr berechtigt, als es ziemlich selten ist, daß eine Krankheitsform rein vorliegt; gewöhnlich mangelt in der Nahrung nicht nur eine Stoffklasse, wenn auch der überwiegende Mangel an der einen oder anderen der Krankheit ein besonderes Gepräge gibt.

Wie schon eingangs gesagt wurde, ist die Literatur über die Ergänzungsstoffe jetzt dermaßen angeschwollen, daß es dem einzelnen Forscher kaum möglich ist, alle fast täglich erscheinenden neuen Veröffentlichungen sofort zu studieren und für seine eigenen Arbeiten auszunutzen. Außerdem fällt es dem außen oder etwas abseits Stehenden oft genug außerordentlich schwer, abzuschätzen, inwieweit eine Neuerscheinung eine wirkliche Neuerung enthält oder nicht. Alles ist da bedeutungsvoll; jeder kleinste Handgriff kann eine Umwälzung der ganzen Arbeitsbedingungen bedeuten, und nur zu oft erkennen die Autoren selbst nicht oder nicht sofort, woher die neuen oder abweichenden Resultate ihrer Arbeiten sich herleiten. Es ist dies nur zu natürlich: bei früheren Stoffwechselversuchen begnügte man sich mit dem Studium des Einflusses von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten und im besten Falle einer summarischen Salzzulage. Heutzutage kommen dazu vier oder fünf Ergänzungsstoffe, aber außerdem hat man bei den modernen, sehr langwierigen Versuchen auch noch andere Momente zu berücksichtigen, deren man früher gar nicht gedacht hat. Die Art

des benutzten Eiweißes, sein Gehalt an den verschiedenen Bausteinen muß berücksichtigt werden, und unsere Kenntnisse über die Zusammensetzung des Eiweißes sind noch nicht derart genau, daß wir auch nur von einem einzigen der bestbekannten Eiweißkörper sagen könnten: wir wüßten jetzt alle die Momente, die zur Vervollständigung dieser Eiweißart nötig sind. Ebenso verhält es sich mit den Fettarten, wo wir noch durchaus nicht wissen, welche Bausteine für den Organismus unumgänglich notwendig sind. Noch verwickelter wird die Sache durch die Mannigfaltigkeit der Mineralstoffe: wir haben mindestens 7—10 Metalle und mindestens 8—10 Metalloide in Betracht zu ziehen, die außerdem noch alle in ionisierbarem, also salzartigem, Zustande oder als maskierte Bestandteile komplexer, vielleicht an sich schon lebensnotwendiger organischer Verbindungen vorkommen können. Und für ein richtiges normales Wachstum, für ein richtiges normales Gedeihen ist es nicht genügend, nur summarisch gewisse Mengen von allen diesen Stoffen in der Nahrung zu verabreichen; für jeden einzelnen Stoff, teilweise für jede einzelne Stofform, gilt das alte Liebigsche Minimumgesetz. Nur sind die gegenseitigen Beziehungen aller dieser Stoffe so mannigfaltig, so verwickelter Natur, daß es fast aussichtslos erscheint, nach den einzelnen Minima zu forschen.

Je weiter rückwärts in der Geschichte der Ergänzungsstoffe, je einfacher sind die Versuche gestaltet, aber desto fehlerhafter war auch die Technik und dementsprechend zweifelhafter das Ergebnis. Heutzutage erfordert die Anstellung solcher Versuche einen hohen Aufwand an Denken und Überlegen, wenn sie richtig geplant und die Resultate richtig gedeutet werden sollen. Außerdem aber erfordert bei derartig ausgedehnten Versuchen der sog. Laboratoriumsfaktor eine intensive Berücksichtigung, von der man früher keine Ahnung hatte. Man muß bedenken, daß die Versuchstiere doch in der Gefangenschaft leben und dadurch an sich schon außerordentlich viel hinfälliger und allen Zufällen weit mehr ausgesetzt sind als ihre in der Freiheit lebenden Stammesgenossen. Ganz besondere Berücksichtigung erfordert vor allem der Käfigfaktor, die rein äußeren Bedingungen, unter welchen die Tiere leben, sowie der Zwang, eine gleichförmige und einförmige Nahrung aufzunehmen. Außerdem spielen auch bei den Tieren rein psychische Momente mit: so kann bei einigen Tieren allein schon das all- oder halbwöchentliche Herausnehmen der Tiere zwecks Wägung genügen, damit sie trotz einer vollkommen genügenden Nahrung doch nicht recht gedeihen wollen.

Wenn wir deshalb die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen zu würdigen versuchen wollen, müssen wir uns darauf gefaßt machen, daß wir bei den älteren Untersuchungen häufig genug Fehler finden werden, durch welche das ganze Resultat in Frage gesetzt wird. Hierzu kommt oft genug eine gewisse Halsstarrigkeit des Experimentators, der aus einem oder anderem Grunde nicht

von seiner gewohnten Versuchsanordnung abgehen will, nicht das Bessere in der Anordnung seines Konkurrenten anerkennen will oder versteht. Alles dies zusammengefaßt macht, daß wir nur selten wirklich streng eindeutige Resultate vorfinden werden und häufig zu einem annehmbaren Resultat erst nach Extrapolation fehlender Versuchsbedingungen oder Eliminierung vorhandener Fehler durch Vergleich mit anderen Versuchen kommen können. Dabei darf der Kritiker vor keinem noch so glänzenden Namen haltmachen; warum auch? Diese ganze Wissenschaft ist doch erst im Werden, und erst durch Fehlermachen lernen wir die Fehler zu vermeiden. Wir können noch lange nicht behaupten, daß die angewendete Technik in allem ganz einwandfrei wäre, aber eben durch möglichst scharfe, wenn auch wohlwollende Kritik können wir hoffen, dereinst wirklich etwas für menschliche Verhältnisse Vollkommenes zu erreichen.

Deutschland ist durch mehrere Jahrzehnte die Hochburg der Ernährungsforschung gewesen. Die größten führenden Namen auf diesem Gebiete: Liebig, Pettenkofer, Voit und Rubner sind deutsche. Aber gerade durch die überlegene Natur dieser Führer ist die deutsche Ernährungswissenschaft allmählich in Dogmen erstarrt, an denen schließlich niemand zu rütteln wagte. Dies dürfte zweifellos die Hauptursache sein, weshalb Deutschland jetzt in so kurzen Jahren auf allen Gebieten der Ernährungslehre so vollständig überflügelt werden konnte. Hier in Deutschland steht die Ernährungswissenschaft immer noch wie vor den Kopf geschlagen durch die Tatsache, daß es wirklich außer den bisher bekannten vier Nährstoffklassen noch andere geben sollen und daß infolgedessen das bis jetzt Geleistete nur noch bedingte Geltung haben soll. Man hat sich so lange an die Einheitlichkeit des Eiweißes in Ernährungshinsicht gewöhnt, daß es jetzt außerordentlich schwerfällt, die auch in Deutschland lange theoretisch bekannte Verschiedenheit der Eiweißarten auch praktisch zuzugeben, indem man die Eiweißarten auch biologisch als ungleichwertig bewertet. Es wird deshalb notwendig sein, daß wir zunächst einen Blick auf die neuen Anschauungen über die biologische Bedeutung der verschiedenen Proteine werfen, damit wir verstehen, wie grundlegend diese Frage für die Planung und Deutung der Versuche über die Ergänzungsstoffe tatsächlich ist.

Ich habe aber auch schon betont, wie die besonders leicht verständliche Bedeutung des Eiweißes als Baustein und der Energiezufuhr als Erhalter des Lebens dahin geführt hat, daß man ganz allgemein die Bedeutung schon der vierten, lange bekannten großen Nährstoffklasse, der Mineralstoffe, so gut wie vollständig übersehen und vergessen hat. Ich betone nochmals, daß auch für diese Stoffe das Minimumgesetz volle Gültigkeit besitzt, wie ja schon die bekannten Resultate der Forschungen über die physiologische Bedeutung der einzelnen Mineralstoffionen zur Genüge gezeigt haben sollte. Immer wieder in der Geschichte der Entwicklung unserer Kenntnisse von den Ergänzungs-

stoffen taucht die Erkenntnis von der Bedeutung der einzelnen Mineralstoffe an sich sowohl wie ihres Verhältnisses zueinander als grundlegend für die Wirkung sowohl der Ergänzungsstoffe als auch der drei großen Klassen von organischen Nährstoffen auf, dessen Stoffwechsel man schon als gründlich bekannt anzunehmen neigte. Auch diesen Fragen müssen wir eine eingehende Betrachtung widmen, wenn wir in den Stand gesetzt sein wollen, die einzelnen Versuche auf dem Gebiete der Ergänzungsstoffe richtig zu bewerten.

Es ist mit der Ernährungstheorie wie mit der Philosophie und der Geschichte: je tiefer man in den Stoff eindringt, desto mehr wird man gewahr, wie immer ein Geschehen vom anderen abhängig ist, bis man schließlich zu der grundlegenden Erkenntnis kommt: es ist unmöglich, ein Geschehen losgelöst von den anderen an sich richtig zu bewerten. Erst in richtiger Würdigung aller gleichzeitig mitspielender Faktoren wird es möglich sein, ein endgültiges Urteil über ein Geschehen, hier über den Bedarf an irgendeinem Stoffe, zu fällen.

Man wird vielleicht beim Lesen des Folgenden die unzähligen Zitate als störend, ja unnötig empfinden. Der Leser möge dabei aber bedenken, daß „der Arbeiter seines Lohnes wert ist“: es wäre ungerecht, einen Autor zu zitieren und andere auszulassen. Für das genaue Zitieren habe ich aber auch eine rein persönliche Ursache. Man hat mir so oft Unkenntnis der medizinischen und physiologischen Verhältnisse bei den Ernährungsvorgängen vorgeworfen; als jetzt meine Gedanken durchaus und in allem durch die moderne Ernährungsforschung bestätigt worden sind, wird es notwendig hervorzuheben, was meine oder was anderer Resultate sind. Sonst könnte man die vorliegende Arbeit als „Bergsche oder Lahmännische Phantastereien“ einfach ad acta legen. Damit wäre aber der Zweck der Arbeit, in erster Reihe anregend auf die deutsche Ernährungsforschung einzuwirken, verfehlt[1]).

[1]) Außerdem muß ich die jetzige Leitung von Dr. Lahmanns Sanatorium von dem Verdacht einer geistigen Teilhaberschaft an meinen Arbeiten durchaus freisprechen. Diese hat im Gegenteil wiederholt sich dahin ausgesprochen, daß Dr. Lahmanns Lehren überholt seien und die Mineralstofforschung jetzt genügend ausgebaut sei. Man hat deshalb mich entlassen und mein altes Laboratorium zu einem dem neuen Zeitgeiste mehr entsprechenden Laboratorium für Tierversuche à la Steinach umgestaltet. Ich muß also die Verantwortung für meine Ideen ganz allein tragen!

Kapitel I.

# Biologische Wertigkeit der Eiweißarten.

## 1. Biologische Wertigkeit der Aminosäuren.

Zunächst muß daran erinnert werden, daß nach den grundlegenden Untersuchungen von Emil Fischer und seiner Schüler die Eiweißarten zum großen oder größten Teil aus esterartig miteinander zu Polypeptiden verkuppelten Aminosäuren aufgebaut sind. Es ist dabei erstaunlich, wie gering die Abwechslung in der Zusammensetzung der verschiedensten Eiweißkörper ist. Bis jetzt ist nur eine ganz geringe Anzahl Aminosäuren aus den natürlichen Eiweißarten isoliert worden: Glykokoll (Aminoessigsäure), Alanin (α-Aminopropionsäure), Serin (β-Oxy-α-aminopropionsäure), Valin (Dimethyl-α-aminopropionsäure), Leucin (Dimethyl-α-aminobuttersäure), Isoleucin (Methyläthyl-α-aminopropionsäure), Asparaginsäure (α-Aminobernsteinsäure) und dessen Anhydrid Asparagin, Glutaminsäure (α-Aminoglutarsäure) mit dem Anhydrid Glutamin, Arginin (δ-Guanidin-α-aminovaleriansäure), Ornithin (α, δ-Diaminovaleriansäure), Lysin (α, ε-Diaminokapronsäure), Cystin (α-Amino-β-propionsäuredisulfid), Cystein (α-Amino-β-propionsäuresulfhydrat), β-Phenylalanin, Tyrosin (Oxyphenylalanin), Tryptophan (β-Indol-α-aminopropionsäure), Histidin (β-Imidazolyl-α-aminopropionsäure), Prolin (α-Pyrrolidinkarbonsäure) und Oxyprolin.

Wenn wir von den Anhydriden bzw. vom Cystein absehen, die wahrscheinlich nur im Laufe der Untersuchung entstandene Spaltungsprodukte darstellen, haben wir es also nur mit 18 verschiedenen Aminosäuren zu tun, aus welchen sich die unzählich vielen Eiweißarten aufbauen. Gewiß erlaubt schon diese Zahl eine äußerst reichliche Kombination; sollen alle achtzehn in den Aufbau der Eiweißarten eingehen, können daraus 6708373705728000 Proteine entstehen, und auch wenn wir nur zehn von den Aminosäuren zum Aufbau verwenden wollen, ergeben sich doch 595071 Kombinationsmöglichkeiten! Immerhin genügen aber nicht die bloßen Verschiedenheiten der Kombination, um die Unterschiede zwischen den Eiweißarten zu erklären; dazu kommen noch größere oder geringere Mengen Nicht-Aminosäuren, die mit Sicherheit in den meisten auch noch enthalten sind. Endlich haben wir mit sterischen Unterschieden zu

rechnen, die bei der Kombination von optisch aktiven Aminosäuren auftreten müssen.

Schon seit langem weiß man, daß die Verdauung der Eiweißkörper eben in einer Aufspaltung derselben besteht, die bei genügender Einwirkung des Trypsins bis zur Bildung einzelner Aminosäuren gehen kann. Umgekehrt ist es Abderhalden gelungen nachzuweisen (452), daß Hunde ebensogut durch vollständig abgebautes Eiweiß als durch natives ernährt werden können. Später ist es zwar nachgewiesen worden, daß bei der Verdauung in vivo der Abbau im allgemeinen nicht bis zur Bildung freier Aminosäuren geht, sondern bei den Polypeptiden stehenbleibt. Aber eben durch Abderhaldens Versuche ist prinzipiell erwiesen worden, daß der tierische Organismus arteigenes Eiweiß aus den nötigen Aminosäuren aufbauen kann. Diesen Beweis hatten, allerdings nicht in so drastischer Weise, schon vor Abderhalden eine ganze Anzahl Forscher geliefert, indem es ihnen beim Tierversuche gelungen ist, Eiweißarten, die an sich durch das Fehlen irgendeines Bausteines zur Erhaltung des normalen Wachstums ungeeignet waren, durch Hinzufügen der fehlenden Bausteine biologisch vollwertig zu machen.

In der obengenannten Arbeit weist Abderhalden auch nach, daß gewisse Bausteine des Eiweißes für den Körper unumgänglich notwendig sind. Vor allem betrifft dies das l-Tryptophan, das durch keine andere Eiweißspaltungsprodukte ersetzt werden kann. Dasselbe gilt auch für das l-Tyrosin, das jedoch teilweise durch sein Ausgangsmaterial l-Phenylalanin, aber weder durch alifatische Aminosäuren noch durch die entsprechenden Ketosäuren ersetzt werden kann. Abderhalden bestätigt damit, was vor ihm schon Osborne, Mendel und Ferry (225) behauptet haben, daß der tierische Organismus nicht zum Ringschluß (Cyclopoïese) befähigt ist.

Glykokoll, das leicht durch Oxydation von Alanin oder gar von Serin erhalten werden kann, scheint nicht als vorgebildet in der Nahrung notwendig zu sein. Ebenso kann das durch Oxydation von Histidin im Körper leicht darstellbare Prolin in der Nahrung entbehrt werden, wenn nur das Ausgangsmaterial in genügender Menge vorhanden ist. Schließlich konnte sicher nachgewiesen werden, daß das l-Cystin unentbehrlich ist. Doch ist m. E. immer noch die Frage offen, ob nicht auch dieser Stoff durch das entsprechende Sulfhydrat Cystein ersetzbar wäre, da dieses im Organismus sicherlich zu Cystin oxydiert wird.

Für d-Lysin, Arginin, Ornithin, l-Histidin und d-Glutaminsäure konnte Abderhalden die Unentbehrlichkeit nicht beweisen.

Ich habe Abderhaldens Untersuchungen hier zuerst angeführt, weil sein Name hier in Deutschland ganz besonderen Ruf genießt. Er war aber durch-

aus nicht der erste, der diese Verhältnisse untersuchte. In Amerika hat man schon lange mit der künstlichen Ernährung von Tieren experimentiert, und ganz besonders Osborne und Mendel haben außerordentlich umfassende und gründliche Untersuchungen zu diesem Thema angestellt, die sich direkt den Metschnikoffschen Anschauungen über die „Nährpille" anschließen, aber schon lange vor dessen Lautwerden auf dessen Brauchbarkeit hin untersucht haben. Besonders interessierte sie die Frage, ob die Tiere mit einfachsten Mitteln, z. B. mit nur rein unorganischem Phosphor, ihren Lebenshaushalt bestreiten könnten. Bei diesen Untersuchungen fiel sofort die verschiedene biologische Wertigkeit der verschiedenen Eiweißarten in die Augen, sobald man anfing, die Versuchsdauer über Tage und Wochen auszudehnen. So haben diese Forscher schon 1912 (224) nachweisen können, daß das Tyrosin wie das Tryptophan in gewissen Minimalmengen in der Nahrung vorhanden sein muß.

In der genannten Arbeit wie auch später (349) haben diese Forscher auch nachgewiesen, daß Glykokoll kein notwendiger Bestandteil der Nahrung zu sein braucht, und zu demselben Resultat sind auch Lewis (653), sowie Lewis, Cox und Simpson (1183) gekommen. Dem widerspricht anscheinend eine Äußerung von Nitzescu (804), wonach das Maisprotein infolge seines Mangels an Tryptophan und seines geringen Gehaltes an Glykokoll und Lysin für das Wachstum ungenügend wäre; der Rumäne hat aber vergessen, durch Zulage der entsprechenden Bausteine zum Futter nachzuprüfen, ob und welche von diesen Stoffen tatsächlich unentbehrlich seien. Daß das Glykokoll kein unentbehrlicher Bestandteil ist, geht aus der oben von mir ausgesprochenen Überlegung hervor, wonach die Zusammensetzung des Glykokolls die Bildung dieses Stoffes im Organismus aus allen anderen alifatischen α-Aminosäuren durch einfache Oxydation entstehen muß. Darauf deutet auch der Befund von Ivar Bang (508), wonach an Glykokoll, vielleicht auch an Alanin, arme Eiweißkörper beim Kaninchen ohne Einfluß auf den Aminosäurengehalt im Blute sind: bei so geringem Gehalt werden diese Stoffe sofort zum Aufbau des Körpereiweißes verbraucht. An Glykokoll reiche Substanzen verursachen dagegen eine Steigerung des Blutaminostickstoffs, offenbar weil der an sich reichliche Gehalt dieser Körper an Glykokoll oder Alanin bei der Verarbeitung im Körper zur Entstehung weiterer Mengen über den Bedarf des Körpers hinaus Veranlassung gibt. Bei der Oxydation der alifatischen Kohlenstoffketten im Tierkörper greift der Sauerstoff bekanntlich den Endkohlenstoffatom oder, wenn dieser schon ein Karbonyl ist, das daran stehende α-Kohlenstoffatom an. Eine Ausnahme von dieser Regel bildet der Fall, wenn das α-Kohlenstoffatom an eine Aminogruppe gebunden ist, wie der Fall ja bei allen natürlich vorkommenden alifatischen Aminosäuren liegt. Dann wird dieses Atom übersprungen und die Oxydation setzt beim β-Atom ein, wo die Kette unter Abspaltung von $NH_2$.

$CH_2$ . COOH, also gerade von Glykokoll gesprengt wird. Dagegen ist es wenig wahrscheinlich, daß im Körper Alanin entstehen könnte, da bei diesem ja gerade das β-Atom unoxydiert ist. Tatsächlich finden wir auch sonst in der ganzen Literatur nirgends eine Andeutung, daß Alanin entbehrt werden könnte. Nur einmal erwähnt Sure (1263), daß eine Alaninzulage zu einem höchst minderwertigen Eiweiß keine Verbesserung brachte. Aber gerade bei diesem Versuche fehlten auch so viele andere Faktoren, daß die Wirkungslosigkeit der Alaninzulage gar nichts über die Entbehrlichkeit aussagen kann.

In derselben Weise und aus denselben Gründen, wie die alifatischen Aminosäuren Glykokoll bei der Oxydation im Tierkörper geben müssen, entsteht als Endprodukt der biologischen Oxydation Prolin aus Histidinverbindungen. Tatsächlich scheint auch diese Aminosäure kein lebensnotwendiger Nahrungsbestandteil zu sein (1263), vorausgesetzt, daß genügend Histidin verabreicht wird.

Wirklich notwendige Nahrungsbestandteile sind dagegen Valin, Leucin und Isoleucin, wobei das Leucin (Aminoisokapronsäure) nicht durch Norleucin (norm. Aminokapronsäure) ersetzt werden kann (1200).

Bei den sog. Hexonbasen scheinen teilweise eigentümliche Verhältnisse zu herrschen, die noch ihrer Klärung harren. Daß Lysin in der Nahrung lebensnotwendig ist, und zwar in nicht geringen Mengen vom lebenden Organismus gebraucht wird, scheint unumstößlich festzustehen (349, 432, 492, 550, 568, 598, 613, 634, 680, 804, 1095, 1200). Anders liegen die Verhältnisse aber bei Arginin und Histidin. Wenn beide Basen fehlen, ist eine normale Entwicklung gänzlich unmöglich, und es gelingt dann nicht einmal, das Körpergewicht aufrechtzuerhalten. Aber so verschieden diese beiden in der Konstitution sind (das Arginin hat eine offene Kohlenstoffkette, von welcher man keine Aussicht hat zu dem heterozyklischen Histidin zu gelangen), geben sowohl Ackroyd und Hopkins (535) als Geiling (650) übereinstimmend an, daß ein genügendes Wachstum schon durch das Hinzufügen einer der Basen ermöglicht wird. Vielleicht läßt sich dies damit erklären, daß der Bedarf an diesen beiden überhaupt sehr gering sein wird, denn an eine Umwandlung der einen in die andere innerhalb des Organismus ist doch schwerlich zu denken.

Das Cystin ist auf Grund seiner eigentümlichen Zusammensetzung selbstverständlich unersetzlich in der Nahrung (vgl. jedoch die oben gemachte Reservation!), wie auch eine ganze Anzahl Untersuchungen ergeben haben. Selbst so cystinreiche Eiweißkörper wie Kasein (653, 1183) oder Laktalbumin (1264) werden durch kleine Cystingaben immer noch deutlich höherwertig.

Da der Ringschluß im Tierkörper unmöglich herzustellen scheint, ist selbstverständlich das Phenylalanin unersetzlich in der Nahrung (653). Ein entgegenstehender Befund von Mitchell (549) ist dadurch beeinflußt, daß die

Aminosäuredarreichung mit Stickstoffhungerperioden abwechselte, während welchen natürlich Aminosäuren im Körper gebildet worden sind. Diese Aminosäuren werden ja im Hungerzustande energisch retiniert und haben deshalb die Resultate während der folgenden Aminosäuredarreichung fälschen können.

Ebenso muß selbstverständlich das Tyrosin lebensnotwendig sein; die notwendigen Mengen sind nur sehr gering (653), aber doch lebenswichtig (1264). Der abweichende Befund von Mitchell (549) ist ja schon oben als durch die ganz besondere Versuchsanordnung erklärlich anzusehen. Daß die notwendigen Mengen so gering sind (600), wird wohl eben durch Abderhaldens (451) Befund verständlich, wonach das Tyrosin (Oxyphenylalanin) im Körper durch das Ausgangsmaterial Phenylalanin wenigstens teilweise ersetzt werden kann, das im Körper aufoxydiert wird. Diese Oxydation eines Benzolringes, die im Laboratorium so schwer durchzuführen ist, ist ja eine bekannte Eigentümlichkeit für den tierischen Organismus: ich erinnere an die Umwandlung des Benzols in Phenol im Tierkörper.

Die Lebensnotwendigkeit des Tryptophans, die sich ja schon aus der komplizierten Zusammensetzung dieses Stoffes und der Unfähigkeit des menschlichen Organismus, Kohlenstoffketten zu synthetisieren, von selbst ergibt, haben wir ja schon einige Male betont; sie wird durch eine große Anzahl Arbeiten erhärtet (349, 535, 549, 561, 680, 804, 1095, 1263). Eben aus dieser Unfähigkeit des Körpers folgt auch, daß das Tryptophan in der Nahrung nicht durch sein Abbauprodukt, durch die Kynurensäure, ersetzt werden kann (531). Da der Organismus ziemlich großer Mengen Tryptophans bedarf, geht sogar das Wachstum bei geringem Gehalt des Nahrungseiweißes an Tryptophan innerhalb gewisser Grenzen diesem Gehalte parallel (492, 613). Daraus erklärt sich teilweise die Überlegenheit der Muttermilch über die Kuhmilch für die Ernährung des menschlichen Säuglings, denn das Frauenmilchlaktalbumin ist wohl das an Tryptophan reichste Eiweiß: obgleich der Eiweißgehalt der Frauenmilch geringer als der in der Kuhmilch ist, ist der absolute Tryptophangehalt in der Frauenmilch wesentlich höher (1307). Sehr bezeichnend ist, daß bei Tryptophanmangel in der Nahrung nach längerer Zeit die Drüsen der inneren Sekretion in derselben Weise wie bei Komplettinmangel degenerieren, worauf wir später zurückkommen werden. Immerhin mag schon jetzt darauf hingewiesen werden, von welcher überragenden Bedeutung die richtige Zusammensetzung des Nahrungseiweißes bei den Versuchen über die Wirkung der Komplettine sein muß (1055).

Über Oxyprolin liegen keine Untersuchungen vor, doch geht man wohl kaum fehl, wenn man für dieses wie für das Tyrosin die Ersetzbarkeit durch das nichtoxydierte Ausgangsmaterial, in diesem Falle durch das Prolin, mög-

licherweise auch durch Histidin annimmt. Durch andere Stoffe kann eine so komplizierte Substanz (heterozyklisch!) nicht ersetzt werden.

Bevor wir diese kurze Übersicht über die biologische Bedeutung der Aminosäuren beschließen, müssen wir noch auf die oben öfter erwähnte Arbeit von Mitchell (549) zurückkommen, weil diese zeigt, wie bei kurzer Versuchsdauer selbst schwere Fehler in der Ernährung sich kompensieren können. Dieser Forscher hat abwechselnd ein Gemisch von 34% Stärke, 28% proteinfreie Milch (als Träger von B und C sowie von Mineralstoffen), 10% Speck, 18% Butterfett (als Träger von A), 6—7% Zucker und 4—6% eines Gemisches verschiedener Aminosäuren oder an deren Stelle weitere 10% Zucker an weiße Mäuse verfüttert. Er fand dabei, daß diese abwechselnde Verfütterung von ganz eiweißfreier und einer offenbar nicht ganz vollwertigen eiweißhaltigen Nahrung bessere Resultate ergab, als nicht nur das N-freie Grundfutter an sich, sondern auch besser als die ununterbrochene Verfütterung der aminosäurehaltigen Nahrung. Offenbar sind die Fehler in der Zusammensetzung des Aminosäuregemisches, die bei dauernder Verfütterung zur einseitigen Überfütterung mit einzelnen und Unterernährung mit anderen Aminosäuren führte, wie schon oben erwähnt, dadurch gemildert worden, daß der Körper in den N-freien Zwischenzeiten sein eigenes Material anzugreifen genötigt war. Bekanntermaßen werden dabei die wichtigsten Bausteine vom Organismus energisch zurückgehalten und andererseits ein intensiver N-Hunger großgezogen. Durch diese beiden Faktoren wurde dann in den Perioden der Aminosäurenverfütterung eine bessere Ausnützung des N gewährleistet, als sie bei der dauernden Verfütterung von Aminosäuren möglich war. Selbstverständlich ist aber eine derartige Selbsthilfe des Organismus doch sehr begrenzt, und Mitchell konnte keines seiner Versuchstiere länger als 98 Tage am Leben erhalten. Bei kurz dauernden Versuchen hat also der Organismus noch eine Menge Möglichkeiten zur Selbsthilfe, zur Korrektur einer ungeeigneten Nahrung, weshalb durch solche Versuche keine volle Sicherheit über die Wirkung der Versuchsnahrung gewonnen werden kann. Will man ganz groben Versuchsfehlern aus dem Wege gehen, müssen die Versuche so lange ausgedehnt werden, daß die Quellen der Selbsthilfe im Organismus versiegen. Gegen diese Regel verstoßen leider gewöhnlich die praktischen Ausnutzungsversuche der Eiweißarten, besonders bei den Haustieren, und nur so ist es erklärlich, daß z. B. die höchst minderwertige Nährhefe während des Krieges hier in Deutschland als vollwertige Proteinquelle empfohlen werden konnte.

Da die Aminosäuren selbstverständlich nur in dem Maße vom Organismus ausgenutzt werden können, als sie durch die Nahrung im übrigen zu arteigenem Eiweiß komplettiert werden können, wird jede einseitige Zufuhr, gleichgültig ob oral oder subkutan, nur eine nutzlose Mehrbelastung des Körpers ergeben,

die sich durch den vergrößerten Aminosäurengehalt sowohl im Blut wie im Harn zu erkennen gibt (508, 509).

Bei Berücksichtigung aller dieser Faktoren erscheint dann ein Befund von Abderhalden (452) als selbstverständlich: es ist ziemlich gleichgültig, ob man arteigenes oder artfremdes Eiweiß gibt, dagegen ist das Gesamtprotein aus einem Tier dem Protein aus den Einzelorganen weit überlegen.

### 2. Das Verhältnis der stickstoffhaltigen zu den stickstofffreien Nährstoffen in der Nahrung.

Natürlicherweise muß man bei allen solchen Versuchen die schon aus den ersten Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel gegebenen Grundbedingungen streng beachten: eine genügende Energiezufuhr, die eher zu reichlich als zu knapp gewählt werden soll und ein geeignetes Verhältnis zwischen den stickstoffhaltigen und den stickstoffreien Nährstoffen. Über dieses Verhältnis ist schon unendlich viel geschrieben worden und die widersprechendsten Anschauungen sind zutage getreten. Vor allem gilt dies der Frage, ob eine genügende Nahrung aus nur Eiweiß und Kohlenhydraten oder nur Eiweiß und Fett bestehen kann. Diese Frage hängt auf das innigste mit zwei anderen zusammen: können aus Eiweiß Fette und Kohlenhydrate entstehen und gehen Fette und Kohlenhydrate im Organismus wirklich als Bausteine ein oder dienen sie nur als Energiequellen?

Die letztere Frage ist offenbar die wichtigste, denn wenn man sie verneint, ist die Bildung von Fetten oder Kohlenhydraten aus Eiweiß überhaupt überflüssig. In dem Falle könnte der Energiebedarf ja einfach durch Eiweiß bestritten werden. Bislang hat man wohl zu der Annahme geneigt, daß die beiden Stoffklassen nur als Heizmaterial bzw. als Reservematerial Bedeutung hätten. Die Erfahrungen mit der Kriegsernährung hier in Deutschland scheinen aber darauf hinzudeuten, daß den Fetten außer der energiespendenden Wirkung doch auch eine gewisse Bedeutung als Baumaterial zukommen muß. Demgegenüber kann man allerdings auch anführen, daß die zutage getretenen Schädigungen auf einen Mangel an dem in Fetten vorzugsweise vertretenen Faktor A zuzuschreiben seien. Diese Anschauung hat gewiß für große Teile unseres Volkes die größte Berechtigung, aber auch bei Vegetariern, die tagtäglich sehr A-reiche Nahrungsmittel wie Spinat und Karotten verzehrten, machten sich solche Schädigungen bemerkbar. Wir müssen deshalb tatsächlich annehmen, daß die Fette auch als Bausteine in der Nahrung unentbehrlich sind.

Man kann nun zwar darauf hinweisen, daß bei genügender Eiweißzufuhr derartiger Mangel an Fett sich nicht bemerkbar mache. Aber einerseits ist fast alle Nahrung, die eiweißreich ist, auch reich an Fett (Hülsenfrüchte, selbst mageres Fleisch), und andererseits müssen wir wohl heutzutage die Fettbildung

aus überschüssigem Eiweiß als feststehende Tatsache betrachten. Die Folgen der fettfreien Ernährung können sich also erst dann bemerkbar machen, wenn wir die Eiweißzufuhr in der Nähe der Minimumgrenze halten, und an einwandfreien Versuchen in dieser Richtung hat es bisher ganz gefehlt.

Mit den Erfahrungen der Kriegsernährung stimmen aber auch die Erfahrungen verschiedener Forscher überein. So kommt Bierry (957) auf Grund seiner Versuche zu der festen Überzeugung, daß die Fette tatsächlich als Baumaterial in den tierischen Organismus eingehen müssen und daß infolgedessen für den Fettbedarf ebensogut wie für den Eiweißbedarf ein Minimum existieren müsse (833, 973, 1106). Ein Spezialist auf diesem Gebiete, Maignon (744), betont wieder, daß dieses Minimum so schwer nachzuweisen sei, weil eben Eiweiß im tierischen Organismus in Fett übergehen kann. Andererseits will gerade Maignon gefunden haben, daß eine reine Eiweißnahrung eine direkte Giftwirkung auf den tierischen Organismus ausübt, die nicht einfach durch die Säurewirkung erklärt werden kann, denn sie kann im Gegensatz zu dieser nicht durch Zulage von Alkali, wohl aber durch Zufütterung von Fett oder Kohlenhydraten aufgehoben werden (778, 882, 883, 1081), und zu denselben Resultaten kommt Amar (779). Beide sind der Ansicht, daß die Fette dabei eiweißsparend wirken und Maignon (870, 903) versucht dies damit zu erklären, daß aus den Fettsäuren durch Amidierung etwa fehlende Aminosäuren aufgebaut werden können. (Gegen diese Deutung spricht allerdings die Tatsache, daß der tierische Organismus nicht befähigt ist, aus den Fettsäuren durch Amidierung Aminosäuren aufzubauen.) Es scheinen jedoch auch andere Faktoren mitzuspielen, denn die Giftwirkung der Eiweißarten soll eine ausgesprochene Periodizität zeigen: am stärksten im Frühjahr und Herbst, am schwächsten in den Winter- und Sommermonaten sein. Vielleicht ist da das verstärkte Wachstum in den Frühjahrs- und Herbstmonaten von Bedeutung (941, 1081, 1128). Auch den Kohlenhydraten kommt eine derartige entgiftende Wirkung gegenüber dem Eiweiß zu, wie übereinstimmend Bierry und Maignon mit ihren Schülern gefunden haben wollen (778, 779, 833, 936, 957, 963, 973, 1039, 1106). Schon die Zugabe von einem Fünftel des Eiweißgewichtes an Schweineschmalz verbessert die Ausnutzung des Eiweißes, aber die besten Resultate, d. h. die Ernährung mit der niedrigsten Energie- und Eiweißmenge, wurde bei einem Verhältnis von Eiweiß zu Fett = 1 : 1 erreicht (778, 883, 941, 1128). Wie gesagt, konnte eine der artigebessere Ausnutzung der Eiweißstoffe auch durch Zufuhr von Kohlenhydraten erzielt werden, doch war dann der Kalorien- ebenso wie der Eiweißbedarf höher bei Eiweiß zu Stärke = 1 : 1 als bei Eiweiß zu Fett = 1 : 1 (778, 941, 1128).

Diese Anschauung, daß die Fette eine bessere Ausnutzung des Eiweißes als die Kohlenhydrate gewährleisten, steht in striktem Gegensatz zu den Ansichten

von Atwater, Mendel und Levi und wird von Terroine (891) bestritten, der allerdings keine Gegenbeweise anführen kann. Maignon (870, 903) nimmt zur Erklärung dieses Verhaltens die vermehrte Bildung von Aminosäuren aus sowohl Glyzerin als Fettsäuren der Fette an, während die Wirkung der Kohlenhydrate durch die Eignung der letzteren zur Bestreitung des Energiebedarfs erklärt wird (936). Wenn man auch schwerlich an eine Neubildung von Aminosäuren aus den Fettsäuren oder Glyzerin denken kann (siehe das oben darüber Gesagte!), ist m. E. die Sachlage doch leicht dadurch erklärt, daß bei Mangel an Fett Eiweißstoffe zur Bildung von Fett hergegeben werden müssen, wodurch einerseits ein Mehrverbrauch an Eiweiß entsteht und andererseits durch die entstehenden Abfallprodukte sehr wohl die Intoxikationserscheinungen an Gefäßen und Nieren erklärt werden können, während gleichzeitig in Übereinstimmung mit Maignons Ansicht ein großer Teil des Eiweißes zur Bestreitung des Energiebedarfes herhalten muß. Die Kohlenhydrate endlich würden in der Hauptsache durch ihre Eigenschaft als leicht ausnutzbare Energiequelle rein eiweißsparend wirken. Die Kohlenhydrate würden direkt, die Fette sowohl direkt als indirekt eiweißsparend wirken. Daraus erklärt sich auch, daß die allerbesten Resultate sowohl hinsichtlich der Eiweißausnutzung der Nahrung als des Kalorienverbrauchs bei einer Nahrung erhalten wurden, die sowohl Fett als Kohlenhydrate neben Eiweiß enthielt, wobei das Verhältnis zwischen Fett und Eiweiß mindestens 1:1 betrug, unbekümmert um die Größe der Kohlenhydratzufuhr.

Es ist selbstverständlich oder sollte es wenigstens sein, daß man von derartigen Untersuchungen nur dann sichere und eindeutige Resultate erwarten darf, wenn die Versuche sich auf der Grenze des Minimalbedarfs, vor allem an Eiweiß halten. Das ist eben der Fehler bei den Untersuchungen von Atwater und seinen Mitarbeitern gewesen, daß die verabreichte Eiweißmenge viel zu hoch über dem Minimalbedarf lag und dadurch sowohl der Einfluß des Fettes auf den Kalorienverbrauch als auch ganz besonders auf den Eiweißverbrauch verdunkelt wurde: aus dem überschüssigen Eiweiß konnte eben Fett entstehen.

Daß ein Verhältnis von Eiweiß zu Fett = 1:1 die besten ökonomischen Resultate ergibt, mag manchen überraschen, der an den alten Anschauungen von der Notwendigkeit großer Eiweißmengen festhält, denn nach diesen Anschauungen würde dann der Fettbedarf tatsächlich sehr hoch werden. Aber auch Amar hat schon 1909 konstatiert, daß zur besten Ausnutzung der Nahrung beim Menschen ein Verhältnis zwischen Eiweiß und Fett wie 1:1 notwendig sei. Dann wird eben der Eiweißbedarf ein minimaler und auch der Fettbedarf ist dann nur etwa ein Viertel bis ein Fünftel so hoch, wie früher angenommen wurde.

### 3. Bedeutung des Mineralstoffwechsels.

Bevor wir weitergehen, muß noch eine Tatsache hervorgehoben werden, die hier in Deutschland sonderbarerweise nicht nur völlig übersehen, sondern größtenteils geradezu bestritten wird: ich meine den Einfluß der Mineralbestandteile auf die Ausnutzung des Eiweißes. Es hat beinahe ein Jahrzehnt gedauert, bis die amerikanischen Spezialisten aus ihren Versuchen gelernt hatten, daß nicht nur die Mineralstoffmenge an sich, sondern auch die Menge der einzelnen Mineralstoffe und ihr gegenseitiges Verhältnis, vor allem das Verhältnis zwischen Anionen und Kationen wirklich von ausschlaggebender Bedeutung für den Eiweißbedarf sind. Aber im Gegensatz zu den deutschen Gelehrten haben sie es doch gelernt, und die Folgen sind auch in den unvergleichlich viel besseren Resultaten der Amerikaner nicht nur hinsichtlich der Eiweißausnutzung der Versuchsnahrung, sondern auch hinsichtlich der durchschnittlichen Lebensdauer ihrer Versuchstiere offenbar geworden. Es ist höchst sonderbar, daß man gerade in dem Vaterland des Minimumgesetzes dieses Gesetz bei den Mineralstoffen geradezu verneint. Schon 1912, also knapp zwei Jahre nach mir, haben Osborne und Mendel (225) ausdrücklich betont, daß ein Minimum von den einzelnen Mineralstoffen schon zur Erhaltung des Lebens notwendig ist; ein verhältnismäßig kleines Mehr genügt dann zur Erzielung eines normalen Wachstums. Selbst eine übermäßige Steigerung der Mineralbestandteile in der Nahrung darüber ist jedoch ohne Einfluß auf das Wachstum. Wir werden in dem nächsten Kapitel diese Verhältnisse näher beleuchten, aber schon hier mußte diese Tatsache erwähnt werden, weil ohne Kenntnis derselben eine gerechte Einschätzung der Arbeiten über die biologische Wertigkeit der einzelnen Eiweißarten unmöglich ist, und weil durch diese Tatsache viele Verhältnisse verständlich werden, die sonst unerklärlich wären. Ich will nur daran erinnern, wie man lange Zeit geglaubt hat, das Maisprotein sei giftig, bis man schließlich einsah, daß diese Vergiftungssymptome nichts weiter als eine Art Azidosis infolge Mangels an gewissen Mineralstoffen sei (451 für viele!).

### 4. Biologische Wertigkeit der verschiedenen pflanzlichen Eiweißarten.

Die wichtigsten pflanzlichen Nahrungsmittel, die über der ganzen Erde verbreitet sind, soweit ein Wachstum überhaupt möglich ist, sind ja die Zerealien. Manche Leute sind wohl der Ansicht, daß diese überhaupt ideale Nahrungsmittel darstellen, wie ja auch das Vollkornbrot z. B. von Hindhede als eine an sich vollkommen genügende Nahrung hingestellt wird. Das ist jedoch bei weitem nicht der Fall.

Den ersten Platz nimmt wohl der Reis ein, aber trotzdem beschäftigen sich verhältnismäßig wenige Untersuchungen mit dem biologischen Wert des

Reisproteins. Boyd (1187) fand den Wert zu etwa $^4/_5$ vom Fleischeiweiß, doch sind seine Versuche nicht ganz stichhaltig, weil er die Bedeutung der Mineralstoffe nicht gekannt hat und weil die Versuche von zu kurzer Dauer waren. Im großen Ganzen scheint das Reisprotein ziemlich minderwertig zu sein, denn Buckner, Nollau, Wilkins und Castle (877) bekunden in Übereinstimmung mit Abderhalden (896), daß Reis als alleinige Proteinquelle nicht zur Erzielung eines normalen Wachstums genügt. Insbesondere leidet die Entwicklung der Geschlechtsorgane, und die Fortpflanzung wird verhindert. Die Insuffizienz des gesamten Reisproteins scheint dabei mehr quantitativer als qualitativer Art zu sein, d. h. es enthält wohl alle nötigen Bausteine, aber teilweise in ungenügender Menge. Kann man dem Tier hinreichend viel Reisprotein einverleiben, also isoliertes Protein verabreichen, zeigt es sich für eine normale Entwicklung als für normales Wachstum vollkommen genügend; nach Osborne und Mendel (736) muß dann allerdings das Reisprotein 16—17% der Gesamtnahrung ausmachen. Da nun der polierte Reis nur 6%, der ungeschälte gar nur 4,7% Eiweiß enthält, kann der Reis als solcher weder die Entwicklung noch die Gewichtskonstanz erhalten. Auf irgendwelchen Versuchsfehlern muß wohl die Beobachtung von Boruttau (772) beruhen, wonach das Protein im geschliffenen Reis, also im Endosperm, höherwertiger als im Vollkorn sein soll, denn diese Beobachtung steht in striktestem Gegensatz zu allen anderen. Sonst wird übereinstimmend angegeben, daß bei den Samen überhaupt der Keimling das höchstwertige, das Endosperm das mindestwertige Protein enthält.

So betonen Osborne und Mendel (736), daß das Maisembryo als alleinige Proteinquelle vollwertig ist, während das Gesamtprotein sowohl des Vollkorns als des feinen Maismehles schon zur Erhaltung der Gewichtskonstanz ungenügend ist. Die Frage nach der biologischen Wertigkeit des Maisproteins hat überhaupt eine Menge Untersuchungen veranlaßt, nicht zuletzt aus dem Grunde, weil man eine Insuffizienz oder eine Giftigkeit desselben für die Entstehung der Pellagra verantwortlich machen will, wie wir im Abschnitt über diese Krankheit sehen werden. So geben Albertoni und Tullio (337) sowie Sherman (1052) übereinstimmend an, daß man mit Mais als einziger Proteinquelle beim Menschen N-Gleichgewicht nicht erreichen kann, und nach Sherman, Wheeler und Yates (720) sowie nach Sherman und Winters (746) ist das Maisprotein für Menschen noch schlechter als das schon ungenügende Weizenprotein. Die Insuffizienz des Maisproteins für das wachsende Schwein ist von Hart und McCollum (411), Hogan (568), McCollum, Simmonds und Pitz (578), Hart, Steenbock und Letcher (900, 1143) deutlich nachgewiesen worden; es genügt nicht einmal, um das Körpergewicht des erwachsenen Schweines aufrechtzuerhalten (578). Daß das Maisprotein nicht zur Er-

haltung des Wachstums bei Ratten genügt, haben Baglioni (450), Hogan (568), McCollum und Simmonds (658) sowie Abderhalden (896) nachgewiesen, wobei der letztere dem Maisprotein nur dieselbe Wertigkeit wie dem Endospermprotein des polierten Reises zuerkennt. Selbst für körnerfressende Vögel wie Hühner ist das Maisprotein nach Hart, Halpin und Steenbock (655) sowie Nitzescu (804) insuffizient; früher oder später magern die Tiere ab und sterben. Boyd (1187) schätzt ebenfalls das Maisprotein sehr niedrig ein; nur zu $^1/_3$—$^1/_4$ vom Fleischprotein. Auch das bei der Maisstärkefabrikation abfallende, isolierte Maisgluten ist nach Osborne und Mendel (550) nur äußerst geringwertig, trotzdem man davon doch weit größere Mengen als von dem Mais selbst verfüttern kann. Dessen ungeachtet enthält auch das Maiskorn doch gewisse Proteine (Maisglutenin oder Glutelin), die für das Wachstum von Tieren ganz vollwertig sind. Da diese jedoch nur höchstens zu 30% in dem Maisprotein vorkommen, während mindestens 50% aus dem gänzlich ungenügenden Zein (217, 349, 393, 423, 1075, 1095, 1263) bestehen, wird eben das Gesamtresultat ungenügend. Gewiß könnte man unter diesen Verhältnissen auch mit dem gesamten Maisprotein schließlich ein brauchbares Resultat erzielen, doch würde eine derartige Fütterungsweise äußerst unrationell werden, da in $^2/_3$ des Proteins lebenswichtige Bausteine fast oder vollkommen fehlen. Vor allem zeichnet sich das Zein durch einen fast vollkommenen Mangel an Lysin und Tryptophan aus (550, 613, 634). Dementsprechend kann das Maisprotein durch Blut, Eieralbumin, Edestin, Baumwollsamenprotein, Kasein und vor allem durch Laktalbumin wirksam ergänzt werden, von welchen besonders die letzteren reich an Lysin und Tryptophan sind. Eine Aufschließung des Maisproteins durch Autoklavenbehandlung ist wirkungslos, dagegen scheint der natürliche Reifungsprozeß beim Mais wie bei anderen Zerealien die Verwertbarkeit des Proteins zu erhöhen. Hier sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, daß das Maiskorn wie alle Samen auch hinsichtlich der Menge und der Zusammensetzung der Mineralstoffe insuffizient ist (409, 451, 568, 578, 612, 655, 900, 1143). Ganz besonders macht sich bei den höheren Tieren der Mangel an Kalk für das Wachstum bemerkbar (346), aber auch ein schweres Mißverhältnis in dem Basensäurebestand ist unverkennbar, und Baglioni (451) betont ausdrücklich, daß seine Versuchstiere (Meerschweinchen) an Azidosis zugrunde gingen. Derselbe Verfasser macht auch auf eine Tatsache aufmerksam, die im Zusammenhang damit erklärlich erscheint und auf die ich schon vor zehn Jahren hingewiesen habe: bei der Verfütterung eines insuffizienten Eiweißes kann trotz der Gewichtsabnahme eine Stickstoffretention stattfinden. Ist die Maisnahrung durch genügend Fett usw. vervollständigt worden, kann sogar ohne Wachstum durch Fett- und Wasseransatz eine Gewichtsvermehrung eintreten, aber die Stickstoffretention ist nur scheinbar: beim Übergang zu

einem adäquaten Eiweiß und Zulage genügender Basenmengen oder durch diese letztere allein wird eine Ausschwemmung der angesammelten Stickstoff- und Säureschlacken mit anschließendem Gewichtssturz hervorgerufen. Ich habe schon 1909 diese Retention von Stickstoffschlacken als eine Folge der Retention der Säureschlacken gedeutet, die bei Basenmangel in der Nahrung auftreten muß.

Vom Weizenprotein behaupten zwar McCollum und Davis (425), daß schon 6% in der Nahrung das Wachstum junger Ratten normal gestaltet, aber sie setzen sich damit in schärfsten Gegensatz zu allen anderen Untersuchern wie Abderhalden (896) oder Osborne und Mendel (873, 1082). McCollum hat sogar mit anderen Mitarbeitern wie Hart (409), Simmond und Pitz (579, 598) ebenfalls bestätigen müssen, daß Weizenprotein zur Unterhaltung des Wachstums von Ratten ungenügend sei, und zu demselben Resultat kommen bei ganz scharfen Versuchsbedingungen auch Johns und Finks (1189). Hart und McCollum (409) wie auch Hart, Halpin und Steenbock (655) fanden auch die Rückstände von der Weizenstärkefabrikation, also das Weizengluten, ungenügend für das Wachstum von Ratten, und zu demselben Resultat kommt auch Drummond (876) bei Hühnern. Hart und McCollum (409) fanden übrigens dasselbe auch bei Verfütterung von Weizen an Schweine und McCollum und Simmonds bei Hunden (691). Sherman, Wheeler und Yates (720) fanden Weizenbrot von 74% Ausmahlung ungenügend zur Erhaltung des Körpergewichts von Menschen und ihre Resultate wurden bei Untersuchungen von Sherman und Winters (746) durchaus bestätigt. Die ersteren bekunden ebenso wie auch McCollum und seine Mitarbeiter, daß das Weizenprotein wohl eine etwas höhere biologische Wertigkeit als das Maisprotein besitzt, aber doch scheinen sich die beiden in gewisser Hinsicht zu vervollständigen, denn ein Gemisch von beiden bleibt zwar immer insuffizient, gibt jedoch stets bessere Resultate als die reine Mais- oder Weizennahrung.

Auch beim Weizen finden wir dieselben Verhältnisse wie beim Mais wieder, indem der eine Hauptbestandteil des Weizenglutens, das Glutenin, nach einer frühen, daher etwas weniger zuverlässigen Arbeit von Osborne und Mendel (217) für das Wachstum genügt, während der zweite Hauptbestandteil, das Gliadin, ganz ungenügend ist. Um dieses zum vollwertigen Protein zu machen, muß noch Lysin hinzugefügt werden (1200). Kann man also das Wachstum nicht damit erhalten (127, 393, 1075), so scheint doch das Gliadin zu genügen, das Körpergewicht zu erhalten (225, 246, 423). Ob dabei wirklich das Gliadin vollständig den Eiweißbestand erhalten kann, erscheint jedoch zweifelhaft, denn gemäß Untersuchungen von Baglioni (393) kann man wohl Stickstoffretention und sogar Stickstoffansatz mit Gliadin erzwingen, aber hier wie bei dem Maisprotein ist dieser Ansatz nur scheinbar und auf Schlackenretention zurück-

zuführen, wie auch trotz dieses Ansatzes Gewichtsverlust unvermeidlich ist. Da die Insuffizienz hauptsächlich auf Lysinmangel, vielleicht auch auf etwas Tryptophanmangel zurückzuführen ist, kann das Weizenprotein durch Stoffe ergänzt werden, die an diesen Aminosäuren reich sind, wie Gelatine, Fleisch, Ei, Milch, viel Kasein oder gar durch Erdnußprotein. Mindestwertig ist das Protein im Endosperm; in der Kleie ist es deutlich höherwertig, sogar überlegen dem Keimling, was die Erhaltung des Organismus betrifft, während umgekehrt für das Wachstum der Keimling dem Gesamtkorn etwas und dem Endospermeiweiß um das Doppelte überlegen ist (772, 873, 1082). Boyd (1187) schätzt den biologischen Wert des Endospermproteins nur auf etwa 39,5% vom Fleischprotein.

Abderhalden (896) fand bei seinen Versuchen, daß das gesamte Roggenprotein zur Erhaltung des Wachstums ungenügend, und zwar schlechter als Gerste, aber immer noch besser als Weizenprotein sei. Osborne und Mendel (1082) geben ebenfalls an, das Roggenprotein sei zur Erhaltung des Wachstums bei Ratten ungeeignet, aber nach diesen Autoren sei der Wirkungsgrad immer noch besser als bei Gerste. Ob dieser Widerspruch durch die verschiedenen Versuchsbedingungen (die Amerikaner haben entschieden eine bessere Mineralstoffmischung in ihrer Versuchsnahrung) oder durch zufällige Verschiedenheiten in den benutzten Getreidearten erklärt werden kann, muß dahingestellt bleiben. Daß Roggenprotein besser als Weizenprotein die Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes beim wachsenden wie beim erwachsenen Menschen gestattet, habe ich selbst schon 1913 (319, 614, 785, 823) einwandfrei nachgewiesen. Auch beim Roggenprotein finden wir, daß ein Bestandteil, das Gliadin, wohl das Körpergewicht einigermaßen erhalten kann (217), dagegen ganz ungenügend ist, das Wachstum zu erhalten (225, 423). Es scheint dem Roggeneiweiß hauptsächlich an Lysin, vielleicht auch an Tryptophan zu fehlen, denn durch Zugabe von Kasein oder noch besser von Laktalbumin in geringen Mengen kann man schon mit verhältnismäßig geringen Mengen Roggeneiweiß ein normales Wachstum erzielen (1082).

In der modernen Diätetik spielt der Hafer eine große Rolle. Um so interessanter ist es dann, daß die streng wissenschaftlichen Versuche von Mc Collum, Simmonds und Pitz (598, 625), Osborne und Mendel (736, 1082) sowie Abderhalden (896) klar und einwandfrei gezeigt haben, daß Haferprotein nicht imstande ist, ein normales Wachstum bei Ratten zu unterhalten. Abderhalden bezeichnet die biologische Wertigkeit als geringer als die vom Roggenprotein. Buckner, Nollau, Wilkins und Castle (877) fanden dasselbe für Hühner, und Sherman, Winters und Phillips (939) erkennen dem Haferprotein für die menschliche Ernährung sogar nicht größere Bedeutung als dem Maisprotein zu. Auch hier zeigt es sich (1082), daß die Eiweißkörper im Endo-

sperm viel geringwertiger als im Ganzkorn sind. Übereinstimmend wird als genügende Vervollständigung für Hafer Gelatine angegeben, aber während Osborne und Mendel (736) auch durch Kaseingaben Haferkost vollwertig machen konnten, gelang dies nicht in den Versuchen von McCollum.

Ebenfalls eine große Rolle in der modernen Diätetik spielt die Gerste. Aber auch hier zeigten die einwandfreien Versuche von Buckner und seinen Mitarbeitern (877) bei Hühnern und von Abderhalden (896) sowie von Osborne und Mendel (1082) bei Ratten, daß das Gerstenprotein als alleinige Proteinquelle nicht zur Erhaltung des Wachstums ausreicht. Dies wird erklärlich, wenn man erfährt, daß eins der Hauptproteine der Gerste, das Hordein, überhaupt kein Lysin enthält und infolgedessen ganz insuffizient ist (217, 225, 423). Die fehlenden Bausteine scheinen doch in anderen Proteinstoffen der Gerste vorhanden zu sein, denn mit dem isolierten Gerste-Eiweiß zu 5,4% in der Nahrung kann man nach Steenbock, Kent und Gross (740) gerade noch das Körpergewicht erhalten, bei 13,6% tritt anfangs ein geringes Wachstum ein und nach Osborne und Mendel (736) kann man mit 16—17% Gersteprotein normales Wachstum erzielen.

Das Kafirin aus der Kafirhirse enthält nach den Untersuchungen von Hogan (680) zuwenig Lysin und Cystin, um auch nur die Erhaltung des Körpergewichtes zu ermöglichen.

Die Zerealien sind also allesamt hinsichtlich Protein ungenügend, um das Wachstum zu erhalten (369), und nur wenige (Roggen und Gerste) scheinen das Stickstoffgleichgewicht beim Erwachsenen erhalten zu können. Da die Eiweißarten alle verschieden sind, läge ja die theoretische Möglichkeit vor, daß man durch Mischungen verschiedener Getreidearten die gegenseitigen Fehler ausgleichen könnte. Das hat sich auch in den Versuchen von McCollum und Simmonds (682, 822) als teilweise möglich erwiesen, denn in den meisten Fällen zeigen derartige Mischungen weit höhere biologische Wertigkeit als die Proteine der einzelnen verwendeten Getreidearten. Immerhin gelingt es auch durch Mischung von selbst 8—10 Samensorten doch nicht ein ganz normales Wachstum zu erzielen, wenn dadurch auch die Erhaltung des Körperbestandes garantiert werden kann. Die Ursache hierzu liegt in dem gemeinsamen Fehler der Getreideproteine, die zuwenig Lysin und Cystin, gewöhnlich auch zuwenig Tryptophan besitzen. Dazu kommt, daß der Eiweißgehalt der Zerealien zu gering ist, daß man deshalb nicht ohne Isolierung der Proteine genügend Eiweiß in die Nahrung hineinbringen kann, um dadurch die Fehler auszugleichen. Wir finden hier dieselben Verhältnisse wie bei der Verfütterung ungenügender Gemische von Aminosäuren (549), daß ein abwechselndes Füttern mit verschiedenen Arten von Getreideproteinen besser wirkt, als eine fortgesetzte Überernährung mit einer Eiweißart (896).

Das Erbsenlegumin gestattet zwar bei genügend hohen Dosen eine Erhaltung des Körpergewichtes (225, 423), ist aber für das Wachstum ungenügend. Das Gesamtprotein der Erbsen ist dagegen äußerst ungenügend, und McCollum und Simmonds bezeichnen dessen biologische Wertigkeit als nur sehr gering (691).

Weiße Bohnen als einzige Proteinquelle waren nach meinen eigenen Untersuchungen (319, 614, 785, 823) vollständig außerstande, auch nur annähernd das Stickstoffgleichgewicht des Menschen zu erhalten. Auch McCollum, Simmonds und Pitz (636) schätzen die biologische Wertigkeit des Bohnenproteins sehr niedrig ein; schon ein Ersatz von 19,8% des Nahrungseiweißes durch Bohnenprotein schadet der Stickstoffassimilisation merkbar. Schon ein verhältnismäßig geringer Kaseinzusatz komplettiert jedoch das Bohneneiweiß in geradezu erstaunlicher Weise. Bei späteren Untersuchungen fanden McCollum und Simmonds (658), daß Bohnen- und Maisproteine sich gegenseitig einigermaßen ergänzen, so daß ein Drittel Bohnen und zwei Drittel Mais ein schwaches Wachstum erlauben, das jedoch nicht lange anhält und nur halb so groß ist wie der durch Milchprotein hervorgerufene Zuwachs. Boyd (1187) schätzt demnach das Bohnenprotein immer noch ganz gewaltig zu hoch ein, wenn er die Wirksamkeit desselben zu 60% von der des Fleischproteins angibt.

Sehr eigentümlich ist der Befund von Adkins (1166), wonach das Keimen der Bohnen die Verdaulichkeit des Proteins in hohem Grade befördert; diese Förderung geht jedoch beim Trocknen der Bohnen wieder vollkommen verloren. In dieselbe Richtung weist der Befund von Johns und Finks (1094), daß eine Cystinzulage die Wertigkeit nur wenig verbessert; wenn aber die Bohnen vorverdaut werden, soll das Protein durch Cystin vollkommen ergänzt werden. Im Gegensatz dazu steht aber ihr weiterer Befund, daß der Cystinzusatz das Bohnenprotein vollständig macht, auch wenn man die Bohnen längere Zeit kocht und dann erst wieder trocknet.

Das Phaseolin der Bohnen ist nach Osborne und Mendel (225, 423) vollständig ungeeignet, auch nur Stickstoffgleichgewicht zu bewirken.

Nach denselben Verfassern ist auch das Lupinenkonglutin ebenso ungenügend, und dementsprechend waren die Lupinen in den Versuchen von Abderhalden (896) unfähig, das Wachstum von Ratten zu erhalten.

Auch das Vignin aus der Kuherbse, das den größten Teil deren Protein ausmacht, ist ganz insuffizient (225, 423) und Osborne und Mendel (665) betrachten das Leguminoseneiweiß im allgemeinen als höchst minderwertig. Aber keine Regel ohne Ausnahmen: wir kennen auch zwei hochwertige: das Soya- und das Erdnußprotein.

Osborne und Mendel (613) konnten mit der Soyabohne bei Ratten

normales Wachstum erzielen, und sie bezeichnen an anderer Stelle (665) in Übereinstimmung mit Daniels und Nichols (659) die Soyabohne als eine hochwertige Proteinquelle für die menschliche Ernährung. Auch mit dem isolierten Glycenin der Soyabohne erzielten Osborne und Mendel (217) normales Wachstum. Abderhalden (896) bezeichnet zwar die Soyabohne als insuffizient für das Wachstum der Ratten, aber das kann auch andere Ursachen als einen Proteinfehler haben.

Daniels und Loughlin (681) fanden im Gesamtprotein der Erdnuß eine für den Menschen hochwertige Eiweißquelle, und nach Johns und Finks (1189) genügt ein Ersatz von 15% des Weizens im Futter durch Erdnußmehl fast, von 25% vollkommen, um bei Weizenernährung ein normales Wachstum der Albinoratte zu erzwingen. Das Erdnußprotein wäre demnach biologisch doppelt so hochwertig wie das Weizenprotein. Es ist dies um so merkwürdiger, da zwei der Hauptproteine der Erdnuß, Arachin und Conarachin, sowohl einzeln für sich als auch in Gemenge miteinander, gänzlich insuffizient sind und auch nicht durch gleichzeitige Anreicherung mit Cystin, Tryptophan, Prolin, Alanin, Leucin, Valin, Histidin ergänzt werden können. Sure sieht deshalb als Ursache der Minderwertigkeit dieser Eiweißkörper weniger einen Mangel an irgendeinem Baustein als irgendwelche innere chemische, z. B. strukturisomere, Verhältnisse an. Wir haben ja Beispiele, daß zwei Aminosäuren in einer Kombination leicht verseifbar, in einer anderen fast unverseifbar sind.

Weitere Sameneiweiße, die suffizient sind, finden wir in den Hanfsamen, Kürbissamen, Baumwollsamen und einigen Nüssen. So geben Osborne und Mendel (217) an, daß Hanfedestin für Ratten zur Erhaltung des Wachstums genügt, wobei allerdings die Wirksamkeit nur halb so groß wie bei Laktalbumin ist (541) und durch eine kleine Cystingabe mächtig gefördert wird (550).

Nach denselben Verfassern ist auch das Globulin der Kürbissamen vollkommen genügend, das Wachstum zu erhalten (225, 423).

Auch mit Baumwollsamen als einziger Proteinquelle konnten Osborne und Mendel (493) das Wachstum von Ratten unterhalten, und dasselbe geben Richardson und Green an (524). Nach den letzteren Verfassern (654) genügen sogar 18% Baumwollsamenmehl in der Nahrung, um das Wachstum eben zu erhalten; bei weniger tritt Stillstand ein. Sie fanden aber auch (648), daß die allgemeine Widerstandsfähigkeit der Ratten vergrößert und die Reproduktion häufiger wird, wenn man dazu noch 5% Kasein gibt. Entsprechend diesen Resultaten ist auch das Hauptprotein, das Globulin der Baumwollsamen für die Unterhaltung des normalen Wachstums genügend (225, 423).

Die Nüsse werden ja häufig als vorzügliche Nahrungsmittel („vegetabiles Fleisch") empfohlen, und damit stimmen auch die Resultate von Cajori (1266)

überein, wonach Mandeln, Wallnüsse, Haselnüsse, Zembranüsse (Pine nuts) sowohl das Wachstum und die Entwicklung der Ratten als auch die Vermehrung, die Milchproduktion und die Aufzucht der Jungen gestatten. Osborne und Mendel (225, 423) betrachten auch das Excelsin der Paranüsse als vollwertig. Johns, Finks und Paul (872) fanden, daß das Globulin der Kokosnüsse für das Wachstum der Ratten genügt und daß Kokosnüsse als einzige Proteinquelle auch für Menschen fast vollkommen genügen. Später fanden sie auch, daß z. B. Mais durch Kokosnüsse zu einer für den Menschen vollwertigen Nahrung ergänzt wird. Nur die Peca nut scheint sehr minderwertig zu sein: zur Erhaltung des Wachstums mußten $^2/_3$ des Proteins durch Kasein ergänzt werden (1266).

Sugiura und Benedict (775) konnten mit nur Bananen kein normales Wachstum bei Albinoratten erzielen; Zugabe von reinem Kasein und etwas Hefe oder Möhrenauszug genügte für vollständig normales Wachstum und Vermehren, aber nicht für die Bildung einer normalen Milch. Die Wirkung des Kaseins beruht aber nicht auf einer Komplettierung des Eiweißes, denn es kann nicht durch Fleischeiweiß ersetzt werden. Auch später konnten die Verfasser diese ergänzende Wirkung des Kaseins bestätigen (980). Lewis (968) sah auch Meerschweinchen bei reiner Bananenkost in 20—30 Tagen an Unterernährung zugrunde gehen, bei Zugabe von Hafer, Kleie, Milch oder Kasein und unorganischen Salzen dagegen gut gedeihen. Wer gewohnt ist, derartige Ernährungsversuche kritisch zu studieren, bekommt unwillkürlich den Eindruck, daß es sich hier nicht um eine Insuffizienz des Bananenproteins, sondern um irgendeinen anderen Mangel handelt; wahrscheinlich fehlt außer Kalk noch das Komplettin A. Bailey Asford (125) erzählt, daß die eingeborenen, an gelbem Fieber erkrankten Patienten in der Rekonvaleszenz nur 30—40 Bananen täglich ohne irgendeine Zugabe zu sich nahmen und dabei in erstaunlich kurzer Zeit zu Gesundheit und Kräften kamen. Selbst habe ich nachgewiesen, daß man nach Gewöhnung an die ungewohnte Kost sehr wohl von Bananen und Butter leben kann und dabei weniger Protein als z. B. bei Weizennahrung braucht.

Mc Collum, Simmonds und Parsons (777) konnten bei Ratten durch Kartoffeln kein genügendes Wachstum erzielen, auch wenn diese durch Butter und Salze komplettiert wurden. Sie schätzen den biologischen Wert des Kartoffelproteins nur etwa ebenso hoch wie den der Getreideproteine ein. Dies steht jedoch in schärfstem Widerspruch zu den Erfahrungen, die Rubner und Thomas, Hindhede und ich selbst bei vielen und zum Teil jahrelangen Versuchen bei Menschen gemacht haben. Nach diesen Versuchen gestattet das Kartoffelprotein sowohl Erhaltung des Körpergewichtes als auch ein normales Wachstum; die Wertigkeit wurde bei meinen Versuchen unter Umständen sogar höher als bei Fleischprotein gefunden und wurde nur noch vom Milch- und

Eierprotein übertroffen. Die Ursache zu den verschiedenen Befunden ist vielleicht darin zu suchen, daß McCollum derzeit ein ziemlich ungenügendes Mineralstoffgemisch benutzte, vielleicht aber wäre auch an eine durchaus verständliche Verschiedenheit in der biologischen Wertigkeit bei verschiedenen Tierspezies zu denken.

McClugage und Mendel (748) fanden die Proteine von sowohl Karotten wie Spinat gänzlich ungenügend für den Hund, und nach Bruntz und Spillman (784) wird ein normales Wachstum von Ratten bei Karottendiät nur durch Zulage von Kasein erreicht.

Wenn wir oben darauf hinwiesen, daß man aus der Wertigkeit eines Proteins für eine Tierart durchaus nicht auf die für andere Tierarten schließen dürfe, finden wir dies sehr eindringlich in dem Verhalten des Hefeproteins im menschlichen bzw. Rattenorganismus illustriert. Funk und McAllum (464) geben übereinstimmend mit Osborne und Mendel (897) an, daß Hefe unter Zulage von A in Form von Butter sowohl für das Wachstum als auch für die Fortpflanzung von Ratten ein durchaus genügendes Protein abgibt. Bei Menschen sind die Versuche anders ausgefallen: eben Funk zusammen mit Lyle und McCaskey (567) bezeichnet das Hefeprotein als für den Menschen äußerst minderwertig. Zu demselben Resultat war aber schon früher Wintz (530) gekommen, wonach der Mensch nur einen Ersatz des Nahrungsproteins zu 20—25% durch Hefeprotein ohne Stickstoffverluste verträgt. Auch Hawk, Smith und Holder (871) fanden, daß das Nahrungsprotein beim Menschen nur zu 10—30% durch Hefeprotein ersetzt werden kann, ganz abgesehen von der Tatsache, daß der Mensch nur sehr geringe Hefemengen ohne Unannehmlichkeiten aufnehmen kann: schon bei 4 g Hefe entsteht Durchfall.

### 5. Biologische Wertigkeit der tierischen Eiweißarten.

Die tierischen Eier ähneln ja in vieler Hinsicht den pflanzlichen Samen, besonders hinsichtlich der Mineralstoffzusammensetzung. Hinsichtlich der Proteine besteht aber selbstverständlich ein grundlegender Unterschied, vor allem gegenüber den Zerealien. Während diese zur Erhaltung eines normalen Wachstums gänzlich ungeeignet sind, muß das tierische Ei doch alles enthalten, was zur Entwicklung des wachsenden Tierembryos nötig ist, weshalb auch das Eierprotein als alleinige Eiweißquelle vollauf das Bedürfnis des wachsenden Tieres, z. B. der Ratte, deckt (425). Es ist sogar schon in ganz geringen Mengen imstande, Mais (393) oder Weizen (873) vollkommen zu komplettieren. Dabei finden wir das Eigentümliche, daß beide Hauptproteine des Vogeleies suffizient sind. Osborne und Mendel (225, 423) haben dies für das Vitellin nachgewiesen, und nach Hart und McCollum (409) sowie nach Osborne

und Mendel (349) können schon geringe Mengen Eidotter Mais vervollständigen. Vor allem geschieht dies durch den Reichtum an Lysin und Tryptophan, aber auch der Cystingehalt des Eigelbs wird wohl eine wichtige Rolle spielen. Die letztgenannten Verfasser (217, 225, 423) bestätigen auch die Vollwertigkeit des Ovalbumins, das ebenfalls das Wachstum in normaler Weise gestattet und ebenfalls das Maisprotein (450) vollwertig macht, wenn auch nicht ganz so gut wie das an Lysin und Tryptophan noch reichere Kasein (568). Daß nach Maignon (641, 1128) sowie nach Myers und Voegtlin (921) Ratten, nach Maignon (743) Hunde von Eierklar allein nicht lebenkönnen, bedeutet keinen Widerspruch gegen das oben Gesagte, denn der schnelle Tod der Tiere bei derartigen ganz einseitigen Ernährungsversuchen ist nicht die Folge einer Eiweißinsuffizienz, sondern eines allgemeinen Mangels an anderen Nährstoffen, ganz besonders an unorganischen Basen.

Wie die Eierproteine ist auch das Blutprotein vollwertig und schon in ziemlich geringen Mengen imstande, den Mais für das wachsende Schwein vollwertig zu machen (346), wobei nach Hogan (568) der Gehalt des Blutes an Lysin und Tryptophan, vor allem aber an Cystin eine Rolle spielt. Dabei ist besonders das Serum so cystinreich, daß es sogar bei dem an sich ziemlich cystinreichen Kasein als Proteinquelle für Hunde schon als geringe Zulage zur Kost eine deutliche Verbesserung des Wachstums herbeiführt (1183). Dagegen ist nach Maignon (642) das Fibrin als einziges Nahrungsmittel für Albinoratten gänzlich ungeeignet und verursacht in kurzer Zeit den Tod des Versuchstieres, aber wir haben ja schon öfters darauf hingewiesen, daß Maignons Versuche eben zeigen wollen, daß der Tierorganismus auch andere Nährstoffe als Eiweiß braucht und daß Eiweiß allein zu einer Vergiftung führt, weshalb seine Versuche nichts über die Qualität der benutzten Eiweißarten aussagen.

Daß die Milch ein vollwertiges und außerordentlich hochwertiges Nahrungsprotein enthalten muß, geht ja schon daraus hervor, daß die erste rapide Entwicklung des Neugeborenen ausschließlich durch Milch bestritten wird. Dabei sind die nötigen Eiweißmengen erstaunlich gering: so fanden McCollum und Davis (425), daß bei Ratten schon 3% Proteine (aus Kuhmilch) in der Nahrung die Erhaltung der Körpersubstanz ermöglicht. Bei Vergrößerung der Proteinmenge bis auf 8% geht die Wachstumsentwicklung ziemlich parallel der Vergrößerung und eine weitere Vergrößerung der Proteingabe hat dann keine Wirkung mehr. Eine Folge dieser hochwertigen Proteine in der Milch ist, daß man durch geringe Zulagen von Milch sonst ganz ungeeignete Proteine suffizient machen kann. So fanden McCollum und seine Mitarbeiter (409, 900, 1143), daß schon der Ersatz von 10% des gesamten Nahrungsproteins durch Milchprotein bei reiner Maisnahrung ein ziemlich befriedigendes Wachstum

beim Schwein hervorbringt. Bei 30% Ersatz durch Milchprotein wird das Wachstum vollkommen normal. Einen ähnlichen Befund hat Sherman (1052) bei Menschen gemacht: bei einseitiger Ernährung mit Weizen, Mais oder Hafer genügt ein Ersatz von nur 10% des Gesamtproteins durch Milchprotein, um bei Erwachsenen normale Verhältnisse zu erzielen. Ähnliche Befunde sind auch von anderen Seiten bei Weizen- (873) und Bananenkost (968) erhoben worden. Boyd (1187) findet als Ausdruck für die relative biologische Wertigkeit bei Kuhmilch im Vergleich zum Fleischprotein 96,5%, während ich selbst die Milchproteine entschieden dem Fleischprotein überlegen fand, sowohl beim Erwachsenen wie beim wachsenden Menschen. Edelstein und Langstein (836) fanden bei Versuchen mit dem Menschenkinde folgende relative Wertigkeiten: Kuhmilchkasein 73, Kuhmilchlaktalbumin 82, gesamte Kuhmilchproteine nur 73 und gesamte Frauenmilchproteine 88. Auch Fürth und Nobel (1307) fanden die Frauenmilchproteine den Kuhmilchproteinen bedeutend überlegen: die ersteren sind so reich an Cystin und Tryptophan, daß die Frauenmilch trotz ihres geringeren Gehaltes an Gesamtprotein doch reicher an diesen Aminosäuren als die Kuhmilch ist. Man darf allerdings nicht vergessen, daß bei Versuchen mit Vollmilch außer Eiweißkörpern noch manche andere Stoffe in der Milch enthalten sind, die schon in verhältnismäßig geringen Spuren das Wachstum mächtig beeinflussen. Wenn so Hopkins (202) bei einem Versuche bei Ratten mit Kasein, Fett, Kohlenhydraten und Salzen kein normales Wachstum, nicht einmal Gewichtserhaltung erzielen konnte, normales Wachstum aber auf Zugabe einer Kleinigkeit Milch (die Gesamttrockensubstanz der Nahrung wurde dadurch nur um 4% vermehrt) eintreten sah, müssen wir dies in erster Reihe auf die mit der Milch bewirkte Zufuhr von Komplettinen, besonders von A, zurückführen. Ein mächtiger Beweis, wie auch ein hochwertiges Protein ohne genügende Komplettinzufuhr unfähig wird, das Leben zu erhalten!

Im Gegensatz zu dem letztgenannten Versuche stehen einige ältere Rattenversuche von Osborne und Mendel (217, 225, 423), wobei mit Kasein ohne besondere Komplettinzulage eine befriedigende Entwicklung erzielt wurde. Aber teils waren diese Versuche viel zu kurz (nur 30 Tage), um eine wirkliche Entscheidung herbeiführen zu können, teils muß man auch annehmen, daß die Verfasser technisches, also ziemlich A-reiches Kasein verwendet haben. Lewis, Cox und Simpson (1183) konnten nämlich die Befunde von Hopkins auch bei Hunden bestätigen, wenn wirklich reines Kasein verwendet wurde. Daß in den Versuchen von Maignon mit Ratten (642) und Hunden (743, 941, 1128) bei Kasein als alleinige Nahrung keine zufriedenstellenden Resultate erzielt werden konnten, hat, wie oben erwähnt, andere Gründe, die mit der biologischen Wertigkeit des Proteins nichts zu tun haben.

Daß tatsächlich im Kasein ein sehr hochwertiges Protein vorliegt, geht ja auch daraus hervor, daß man mit teilweise sehr geringen Kaseinmengen andere weniger geeignete Proteine vollwertig machen kann, wie die Versuche mit Gliadin (349), Mais (409, 568, 578, 613, 655, 658), Weizen (579), Bohnen (636) und Karotten (784) sowie Hafer (736, vgl. jedoch 625!) deutlich erwiesen haben. Nach Hogan ist dabei der Wirkungsgrad bei Mais höher als der von Eierklar. Selbst bei einem an sich so hochwertigen Protein wie das Baumwollsamenprotein konnten Richardson und Green (648) insofern eine Verbesserung durch Kaseingaben feststellen, als die Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere entschieden erhöht und die Sterblichkeit verringert wurde. Auch bei Bananen (775, 968, 980) bewirkt Kasein eine starke Verbesserung, doch muß wohl in diesem Falle ein nicht unerheblicher Teil der Wirkung dem in dem technischen Kasein stets vorhandenen Komplettin A, vielleicht auch dem Kalk in dem Kasein, zugeschrieben werden. Nach Osborne und Mendel (1082) ist die biologische Wertigkeit des Kaseins immerhin doch nur zwei Drittel von dem des Laktalbumins.

Schon Osborne und Mendel (217, 225, 423) hatten bei Versuchen mit Ratten im Laktalbumin einganz besonders hochwertiges Protein gefunden, und nach Emmet und Luros (879) machen schon 10% Laktalbumin in der Nahrung zusammen mit eiweißfreier Milch und Laktose eine vollwertige Nahrung aus, die ein durchaus normales Wachstum garantiert. Die beiden Verfasser befinden sich allerdings insofern in einem Irrtum, als sie die notwendige wachstumsfördernde Substanz der eiweißfreien Milch in der Laktose sehen wollen. Gewiß ist die Zufuhr von Kohlenhydraten auch sehr wichtig, aber wir wissen jetzt durch Osbornes Untersuchungen, daß das Wirksame in der eiweißfreien Milch neben den Komplettinen ganz besonders in den Salzen und vor allem in dem Basenüberschuß derselben zu suchen ist. Die Verfasser geben später an (898), daß die biologische Wertigkeit des Laktalbumins auch nicht durch Trocknen oder langandauerndes Erhitzen, selbst unter 15 Pfund Druck, verändert wird. Nach Osborne und Mendel (541) sollen 10 Teile Laktalbumin schon dasselbe Wachstum wie 15 Teile Kasein oder 19 Teile Edestin hervorrufen und auch sonst wird die Überlegenheit des Laktalbumins über das Kasein betont (550, 613, 877, 1082). Spätere Versuche von Sure (1264) haben jedoch gezeigt, daß die vorzüglichen Resultate von Osbornes Versuchen teilweise auf Fehler in den gebrauchten Ergänzungsextrakten (Stickstoff- und Schwefelgehalt derselben) beruhten. Bei genauen Versuchen zeigte es sich, daß das chemisch reine Laktalbumin immer noch einen gewissen Mangel an Cystin sowie, wenn auch weniger, an Tyrosin aufweist, obgleich es andererseits sehr lysinreich (349) und ganz ungewöhnlich reich an Tryptophan ist (1307). Osbornes proteinfreie Milch enthielt eben 0,2% Schwefel, hauptsächlich in Form

von Cystin, und ebenso bei nur 0,6% Gesamtstickstoff immer noch beachtenswerte Mengen Tyrosin, wodurch das Laktalbumin ergänzt wurde. Ohne eiweißfreie Milch gaben 18% Laktalbumin in der Nahrung immer noch nur ein schlechtes Wachstum, während schon 12% Laktalbumin bei Zugabe von nur 0,12% Cystin ein völlig normales Wachstum zeitigte. Bei 9% Laktalbumin konnte auch ein Cystinzusatz keine vollkommen normale Entwicklung hervorbringen; eine solche trat jedoch auf weitere Zulage von noch 0,6% Tyrosin ein. Damit war die Bedeutung von Osbornes eiweißfreier Milch in ein neues Licht gerückt worden, und man ersieht hieraus, mit welchen außerordentlichen Schwierigkeiten die Herbeiführung vollkommen einwandfreier Versuchsbedingungen verknüpft ist!

Die Kriegserfahrungen haben reichlich gezeigt, daß die Zusammensetzung der Milch innerhalb weiter Grenzen von dem Futter unabhängig ist: solange die nötigen Bausteine in dem mütterlichen Organismus vorhanden sind, produziert die Mutter Milch von einer bestimmten Zusammensetzung. Dies gilt sowohl für Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate als auch für Komplettine und Mineralstoffe. Bei Mangel an irgendeinem Baustein wird nur die Menge der Milchproduktion eingeschränkt, die Zusammensetzung bleibt unverändert. Dies gilt jedoch wohlverstanden nur, solange der mütterliche Organismus überhaupt das nötige Material liefern kann, vor allem aber solange noch keine pathologische Organveränderung stattgefunden hat. Die Milchdrüsen sind ebensowenig wie die sonstigen tierischen Organe imstande, Aminosäuren zu synthetisieren, und Mc Collum und Simmonds (1026) heben ganz ausdrücklich hervor, daß, wenn auch nur ein Baustein fehlt, die Milchproduktion unterbleibt. Durch Krankheit, beim Menschen auch durch Vererbung krankhafter Anlagen, können jedoch die Milchdrüsen selbst verändert werden, daß sie auch bei optimalster Nahrungszufuhr gar keine oder nur anormal zusammengesetzte Milch absondern.

Fleisch wird ja seit alters her als das beste Eiweiß betrachtet, und es ist allgemein bekannt, daß das Fleischeiweiß für den Menschen vollkommen suffizient ist (337). Dies gilt nach den Versuchen von Osborne und Mendel auch (663), wenn man das Fleisch kocht und dann auspreßt und trocknet, oder nach Maignon (744) mit Alkohol und Äther extrahiert. Auch die einzelnen tierischen Organe, wie Schweinsleber (663), Schweinsherz oder Ochsenherz (702) sowie frisches oder konserviertes Fischfleisch (613, 690) sind immer noch imstande, das tierische Wachstum genügend zu unterhalten. Das hindert jedoch nicht, daß auch das Fleischprotein durch eine geringe Cystingabe stark verbessert werden kann (Lewis 653). Es muß aber hervorgehoben werden, daß nach meinen eigenen Versuchen wie auch nach denen von Pezard (986) und von Kraft (1039) das Fleischeiweiß nicht genügt, auch nur das Stickstoffgleich-

gewicht zu erhalten, wenn nicht die Nahrung gleichzeitig Mineralstoffe in gewisser Zusammensetzung enthält. Dies ist übrigens schon längst bekannt: wenn ein Hund mit ausgepreßtem Fleisch gefüttert wird, stellen sich nach einiger Zeit Abmagerung und toxische Erscheinungen ein, und nach dem baldigen Tode des Tieres zeigt das Skelett charakteristische Veränderungen von Osteomalazie oder Osteoporosis. Auch die wildlebenden Fleischfresser sorgen deshalb für eine Zufuhr von unorganischen Basen, indem sie vorzugsweise das Blut ihrer Opfer trinken und die Knochen und Knorpel mitverzehren. Außerdem aber hat sich gezeigt, daß in freier Wildbahn lebende Tiere auch Früchte, Blätter und Knospen, besonders im Herbst, in nicht zu vernachlässigenden Mengen zu sich nehmen, trotzdem sie hauptsächlich, im Frühjahr sogar fast ausschließlich, von Fleisch leben.

Boyd betrachtet das Fleischprotein als das höchstwertige von allen Eiweißarten (1187), aber dies gilt mit Sicherheit nur, wenn man nicht einzelne Muskeln, sondern das Gesamtprotein eines ganzen Tieres in Betracht zieht, wie ja schon Abderhalden (452) für Ratten nachgewiesen hat. Nach meinen eigenen Versuchen wird das Gesamtprotein von Eiern, Kuhmilch, teilweise sogar von Kartoffeln besser ausgenutzt als Fleischeiweiß. Dabei hatte allerdings in meinen Versuchen mit Fleisch Säureüberschuß geherrscht; in noch nicht veröffentlichten Versuchen von Röse, in welchen auch für einen genügenden Basenüberschuß gesorgt war, zeigte sich das Fleischprotein ungefähr gleichwertig mit dem Milchprotein.

Daß die Leimsubstanz kein vollwertiges Produkt ist, war schon seit langem bekannt und wird besonders durch die Versuche von Osborne und Mendel (225, 423), Totani (600) und Lecoq (1075, 1076) aufs neue erhärtet. Dazu ist die Gelatine zu cystinarm, weshalb sie nur cystinreiche oder wenigstens nicht zu cystinarme Proteine, wie Mais (598) oder Arachin (1253), komplettieren kann. Der Reichtum des Leimes an Lysin befähigt ihn, schon in ziemlich geringen Gaben solche Proteine, die infolge Lysinarmut unvollständig sind, zu vollwertigen Nahrungsmitteln zu verwandeln, wie z. B. Weizen und Hafer (598, 625, 736).

### 6. Bedingungen für eine volle Wirksamkeit der verschiedenen Eiweißarten.

Es ist noch nicht genügend für die Suffizienz eines Proteins, daß darin alle nötigen Aminosäuren in genügender Menge vorhanden sind. Wir haben schon früher darauf aufmerksam gemacht, daß hierfür auch die besondere Bindungsart der einzelnen Bausteine im ganzen eine Rolle spielen muß. Schon Fischer und Abderhalden hatten ja nachgewiesen, daß das Alanylglycin durch Trypsin spaltbar ist, während sich Glycylalanin nicht durch Fer-

mente spalten läßt. Auf eine derartige Bindungsanomalie läßt sich vielleicht die gänzliche Insuffizienz des der chemischen Zusammensetzung nach hochwertigen Arachins zurückführen. Solche Verhältnisse müssen wohl auch vorliegen, wenn Zein von Ratten überhaupt nur sehr schlecht verwertet werden kann, auch wenn die fehlenden Bausteine ergänzt werden, wohl aber nach vorangegangener Hydrolyse gut ausgenutzt wird (600), wenn frischgekeimte Bohnen besser als nach dem Trocknen verdaut werden (1166), wenn Phaseolin durch Cystin nicht ergänzt werden kann, wohl aber nach vorhergehender Trypsinverdauung oder nach Kochen und Wiedertrocknen (1094), oder wenn eine im rohen Zustande genügende Mischung von gleichen Teilen Soyabohnen, Weizen, Weizenkleie, Sonnenblumensamen, Hanfsamen und Roggenmehl nach Anteigung mit Wasser und Backen deutlich minderwertig wird (877). Bei der Anstellung von Ernährungsversuchen muß also der Experimentator gegebenenfalls sein Augenmerk auch auf diese Verhältnisse richten.

Weiter muß noch betont werden, daß bei Komplettinmangel gemäß dem Minimumgesetze selbstverständlich auch das beste Eiweiß außerstande sein wird, eine genügende Entwicklung herbeizuführen (1039, 1264). Es ist eben unmöglich, den Bedarf des Organismus an irgendeinem Bestandteil der Nahrung anzugeben, wenn die Nahrung nicht gleichzeitig hinsichtlich aller anderen Faktoren die optimalen Bedingungen erfüllt (294, 664).

Andererseits wäre es verfehlt, bei Ernährungsversuchen irgendeinen Bestandteil in übermäßiger Menge über das Optimum hinaus in der Nahrung zu konzentrieren, weil dadurch teils dem Organismus eine unnötige Mehrbelastung auferlegt wird, die Mehrarbeit erfordert, teils damit auch der Minimalbedarf an anderen Stoffen erhöht wird. Die Nahrung soll von allen nötigen Stoffen hinreichende Mengen enthalten, aber in keiner Weise einseitig werden. Es wäre deshalb verfehlt, z. B. bei Versuchen über die Komplettinwirkungen, übermäßig viel Eiweiß zu geben, um dadurch sicher zu gehen, daß kein Eiweißfehler das Resultat gefährden könnte. Da nun die biologische Wertigkeit der Eiweißarten außerordentlich verschieden ist, der Minimalbedarf also je nach den verschiedenen Eiweißarten ein anderer sein wird (836, 837, 1067, 1288), wird es notwendig, bei derartigen Versuchen auch der biologischen Eigenart des zu benutzenden Nahrungseiweißes ganz besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Am besten wird man natürlich in blinden Versuchsreihen vorher die notwendige Eiweißmenge oder die Art und Menge der erforderlichen Zusätze bestimmen.

Dann hat man im Gedächtnis zu behalten, daß der Eiweißbedarf je nach dem Alter verschieden sein muß. Beim erwachsenen Tier oder Menschen genügt es, wenn die zugeführte Eiweißmenge für längere Zeit dauern-

des Stickstoffgleichgewicht zu erhalten gestattet. Beim wachsenden dagegen liegen die Verhältnisse ganz anders (225, 423, 425). Da muß außer der zur Erhaltung nötigen Menge noch so viel Eiweiß zugeführt werden, daß die Entwicklung und das Wachstum zum mindesten ebenso groß wird, als wenn die Tiere volle Freiheit in der Wahl der Nahrung bei unbeschränkter Nahrungsaufnahme haben. Dies erfordert zunächst eine gründliche Kenntnis der normalen Entwicklung des Versuchstieres unter günstigsten Bedingungen, also eine sehr reichhaltige Statistik, wie sie Robertson und Ray (483, 484) in vorbildlicher Weise für die weißen Ratten errichtet haben. Weiter erfordert es eine Vergrößerung der Proteingabe, die die Vermehrung der wachsenden Gewebe gestattet. Diese richtet sich wiederum nach den einzelnen Wachstumsperioden und kann unter Umständen sehr groß werden. Ich selbst fand (319) den Mehrbedarf beim wachsenden Jüngling gegenüber dem Bedarf des erwachsenen Mannes zu 50—80%, und zu ähnlichen Resultaten kommen Benedict (993), Holt (1117) u. a. Bei 13—19 Jahren Alter ist in der schulfreien Zeit der Stickstoffbedarf etwa doppelt so groß wie beim Erwachsenen.

In älteren Arbeiten findet man gewöhnlich den Grundumsatz für Frauen niedriger als für Männer angegeben. Diese durch nichts gerechtfertigte Annahme ist heute nicht mehr haltbar. Die Frau bedarf sogar infolge ihrer monatlichen Ausgaben dann und wann mehr zur Erhaltung, als der gleich schwer arbeitende Mann von gleichem Körpergewicht. Überhaupt ist es ja selbstverständlich, daß der Minimalbedarf höchst bedeutend steigen wird, sobald nicht nur Erhaltung, sondern auch Reproduktion und Aufzucht der Nachkommenschaft beabsichtigt wird (995, 1052). Wir haben auch schon oben wiederholt darauf hingewiesen, daß ein Eiweißkörper sehr wohl die Erhaltung ermöglichen kann, ohne daß er deshalb für das Wachstum oder gar für die Reproduktion und Aufzucht genügend zu sein braucht.

Was nun besonders den Menschen betrifft, habe ich schon 1913 darauf aufmerksam gemacht, daß bei sonst optimalen Verhältnissen der minimale Erhaltungsbedarf an Eiweiß im allgemeinen außerordentlich viel niedriger liegt, als bisher angenommen wurde, und dies ist neuerdings bei vernünftiger Versuchsanordnung auch von den Amerikanern bestätigt worden. Boyd (1187) gibt so den minimalen Eiweißerhaltungsbedarf bei Fleisch zu 30 g an, während ich unter genaueren Versuchsbedingungen 26 und Röse bei noch besserer Basenzufuhr 24 g Fleischprotein als Minimum fanden. Bei überaus gewissenhafter Würdigung aller Nebenumstände kommt Sherman (1052) bei seiner Kritik aller bisher veröffentlichten Untersuchungsresultate zu dem Schluß, daß der Minimalbedarf 40,6 g für 70 kg (Minimum 30, Maximum 50 g) oder 0,58 g Protein pro Kilogramm Körpergewicht beträgt. In einer anderen Arbeit (995) spricht er sich dahin aus, daß 35—45 g Eiweiß täglich auf 70 kg (0,5—0,6 g pro

Kilogramm) für die Erhaltung eines gesunden Menschen durchaus genügt, selbst wenn das Eiweiß nicht ausgewählt und nicht besonders hochwertig ist. Täglich 1 g Eiweiß pro kg Körpergewicht ergibt somit bei gemischter Kost (also keine einseitige Bevorzugung irgendwelcher Nahrungsmittel!) eine Sicherheit von 50—100% über dem Minimum. Für Wachstum und Zeugung muß man natürlich größere Mengen rechnen, wobei außerdem eine bessere Eiweißqualität erwünscht sein dürfte.

Kapitel II.

# Die Bedeutung der Mineralstoffe.

## 1. Herstellung suffizienter Nährsalzmischungen.

Das Wort „Nährsalz" hat in deutschen wissenschaftlichen Kreisen einen bösen Klang: es braucht nur in einem wissenschaftlichen Aufsatz vorzukommen, um die ganze Arbeit zu diskreditieren! Diese Scheu ist nicht ganz unberechtigt gewesen. Unter dem Eindrucke der in die Augen fallenden Bedeutung der Proteine und der Energiezufuhr für die menschliche Ernährung hatte man ganz und gar die Bedeutung der Mineralstoffe in der Nahrung übersehen. Um so mehr gewannen diese Beachtung bei den Laien, Laienärzten und Kurpfuschern: sie wurden eine Panazee, die kritiklos gegen alle Leiden, vom Sodbrennen bis zum Krebs und Schwindsucht, als Allheilmittel empfohlen wurde, und die Nährsalzpräparate schossen wie Pilze nach dem Regen aus der Erde. Man darf wohl aber fragen, ob die Ärzte recht handelten, als sie zur Bekämpfung dieser Seuche sogut wie vollständig jedes Eingehen auf diese Frage vermieden. Ohne Zweifel wäre es richtiger gewesen, wenn sie statt dessen näher untersucht hätten, was wohl hinter allen diesen Behauptungen gelegen hätte. Die Folge von dem jetzigen Verhalten war, daß noch vor zehn Jahren auch nicht von einem einzigen Nahrungsmittel, von einem einzigen menschlichen oder tierischen Organ, von den Körpersäften oder von den Ausscheidungen auch nur eine einzige vollständige und richtige Mineralstoffanalyse vorlag. Es hat ja viel Aufsehen erregt, als ich seinerzeit diese Behauptung aufzustellen wagte, und es ist nur ein trauriger Trost, daß dieses Faktum im vergangenen Jahre von dem nordamerikanischen „Experiment stations Office" voll und ganz bestätigt worden ist. Es ist auch sehr bezeichnend, daß, abgesehen von Röses grundlegenden Untersuchungen über den Kalkbedarf des Menschen, die dann durch Emmerich und Loew vervollständigt worden sind, alle sonstigen Untersuchungen auf diesem Gebiete von Tierphysiologen ausgeführt worden sind, während die Humanmedizin sich vollständig ausschwieg.

Zur Verteidigung sei allerdings zu erwähnen, daß, selbst wenn Ärzte sich mit diesen Fragen abgegeben hätten (wie es z. B. Heinrich Lahmann wenigstens versuchte), würde es doch zu keinen zuverlässigen Resultaten geführt

haben, weil die bisher in den Versuchsstationen und Untersuchungslaboratorien benutzten analytischen Verfahren für derart kleine Stoffmengen, wie die Mineralstoffe in den Nahrungsmitteln und den Organen, vollkommen unzuverlässige Resultate geben. Erst mußten genaue Präzisionsmethoden ausgearbeitet werden, bevor man überhaupt mit einiger Aussicht auf Erfolg dieses Forschungsgebiet in Angriff nehmen konnte.

Es ist deshalb selbstverständlich, daß die ersten Arbeiten über die Komplettine samt und sonders unter dieser Unkenntnis zu leiden hatten. Selbst so gewiegte Experimentatoren wie Osborne und Mendel oder hier in Deutschland Röhmann mußten froh sein, wenn ihre Versuchstiere (Ratten) 80 Tage bei künstlicher Ernährung am Leben erhalten werden konnten. Auch bei den Untersuchungen von Kochmann und von Fingerling hat diese Unkenntnis außerordentlich störend gewirkt und die Resultate ihrer Untersuchungen zum Teil vollständig verdunkelt. Röhmann hat eine Unzahl Mineralstoffmischungen versucht, bevor er endlich zu einem einigermaßen zufriedenstellenden Resultat gelangte (42, 72). Diese Salzmischung hat ein historisches Interesse, weshalb es gestattet sein möge, die Zusammensetzung derselben hier anzuführen: Trikalziumphosphat 10,0, Dikaliumphosphat 37,0, Kochsalz 20,0, Natriumzitrat 8,0, Kalziumlaktat 8,0, Ferrizitrat 2,0. Es war ein gewiegter und erfahrener Experimentator, der diese Zusammensetzung empirisch aus seinen vielen Mißerfolgen herausdestilliert hatte, und deswegen ist es doppelt interessant zu konstatieren, daß schon dieses Gemisch mehr äquivalente Basen als unorganischer Säuren enthielt: der Basenüberschuß betrug in je 100 g Salzmischung 130,2 mg-Äquivalente, wodurch schon eine Forderung erfüllt war, die ich von jeher an eine richtig zusammengesetzte Nahrung gestellt habe. Die Mischung hat aber ihre schweren Fehler: sie ist überladen mit Phosphaten und Kochsalz, und das Verhältnis zwischen Kali und Natron ist nur 0,64 : 1 statt etwa 3: 1. Auch das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesia (0,67 : 1 statt 5—7 : 1) ist viel zu niedrig. Außerdem leidet die Zusammensetzung an einem Fehler, den sie mit fast allen anderen bisher bekannt gewordenen gemeinsam hat: man vermißt darin vollständig Mangan, Zink und lösliche Kieselsäure.

Osborne und Mendel (150) konstatieren auch, daß dieses Präparat noch weit von der Vollkommenheit entfernt ist. Ihre Erfolge bei der Verfütterung von Milch führten sie dazu, eiweißfreie Milch als Mineralstoffträger zu benutzen: die Milch wurde mit Salzsäure angesäuert, bis zur Abscheidung aller Eiweißkörper erwärmt und filtriert; das klare Filtrat wurde dann wieder mit Natronlauge neutralisiert. Das Präparat enthielt in 100 g Trockensubstanz 1,92 Ca, 0,20 Mg, 2,18 Na, 2,82 K, 3,52 $PO_4$, 4,44 Cl, 0,27 $SO_4$. Dies ergibt in 100 g Mineralstoffen 934,2 mg-Äquiv. Basenüberschuß, und sowohl das Verhältnis von Kali zu Natron (1,52 : 1) als von Kalk zu Magnesia (5,9 : 1)

sind wesentlich verbessert worden. Die bei der Analyse verwendete Methodik aber ist fehlerhaft gewesen, was schon daraus hervorgeht, daß angeblich nur 15,02 g „Asche" in dem Präparat vorhanden sein sollten, während die Zusammenzählung der Ionen 15,35 g ergibt. Dabei ist die Menge der doch auch in der Milch enthaltenen sonstigen Mineralstoffe, des Eisens, des Mangans, des Zinkes, des Aluminiums und der Kieselsäure gar nicht mitbestimmt worden! Ein typisches Beispiel für den Unwert der bisherigen analytischen Methoden!

Angesichts der Erfolge von Osborne und Mendel ist es ganz interessant sich zu erinnern, wie Heinrich Lahmann die Asche von Kuhmilch seinen Spekulationen über den Mineralstoffbedarf des Menschen zugrunde legte und wie man hier in Deutschland diesen allerersten Versuch, eine richtige Grundlage für die Beurteilung zu gewinnen, mit Hohn, Spott und Schimpf überhäuft hat. Statt auf diese Fragen näher einzugehen, wodurch der gesamten biologischen und medizinischen Wissenschaft mit Sicherheit unberechenbarer Gewinn entstanden wäre, übte man in billigster Weise seinen Spott an dem Manne, der „den erwachsenen Menschen wie ein Säugling ernähren wollte"! Die Entwicklung der Wissenschaft zeigt manchmal merkwürdige Seitensprünge!

Den schwersten Vorwurf, den man diesem ersten Versuche machen kann, wäre, daß der Basenüberschuß der Milch tatsächlich noch viel größer ist, als Osborne und Mendel sowie besonders auch Lahmann annahmen. In beiden Fällen, besonders in Lahmanns aus der Literatur geholter Analyse, war auf Grund fehlerhafter analytischer Methodik der Alkaligehalt viel zu gering gefunden worden und außerdem war das Vorkommen von Eisen, Mangan und Tonerde sowie von Zink, möglicherweise auch von Kupfer, übersehen worden. Lahmanns Annahme enthielt aber außerdem einen prinzipiellen Gedankenfehler, an dem jedoch alle seine Gegner vorbeigegangen sind, wenn sie auch nahe genug herangekommen sind: der volle Basenüberschuß der eiweißfreien Milch kann bei Verwendung von natürlicher Milch nur dann zur Wirkung gelangen, wenn, wie beim wachsenden Säugling, die stark säurehaltigen Milchproteine vollständig zum Ansatz kommen und dadurch der volle Basenüberschuß der eiweißfreien Milch wie in den amerikanischen Versuchen zur Verfügung des Organismus gestellt wird. Ist dagegen das Eiweißbedürfnis geringer, als daß die zugeführte Eiweißmenge angesetzt werden kann, muß ein Teil dieser Säuren den Basenüberschuß der eiweißfreien Milch in empfindlicher Weise schmälern. Tatsächlich fand ich auch bei meinen Versuchen (319), daß bei Darreichungvon nur so viel Milch, daß dadurch das Eiweißbedürfnis gedeckt wurde, der Basenüberschuß in der Kuhmilch weder für den wachsenden Jüngling noch für den erwachsenen Mann genügte. Ebenso sahen Lyman und Raymund (962) Kaninchen, die ja sehr empfindlich gegen Säuren sind, bei der Ernährung mit Kuhmilch an Azidosis zugrunde gehen; durch Zulage von

Natriumzitrat zu der Nahrung verschwand die Azidosis und der Harn wurde ärmer an Ammoniak, ja selbst bei einer Zulage von Ammoniumlaktat verschwand die Azidosis und wurde der Harnammoniak trotz der Mehrzufuhr an Ammoniak erniedrigt.

Ein anderer Forscher geht in Lahmanns Spuren: McCollum benutzte als Salzzulage die Asche von Kuhmilch, mußte aber davon sehr große Mengen geben, damit die Resultate einigermaßen annehmbar wurden. Er hat nachträglich statt dessen ein verbessertes künstliches Gemisch benutzt, aber auch da ist der Basengehalt zu gering, abgesehen davon, daß es an denselben Fehlern wie das Präparat von Osborne und Mendel krankt. Tatsächlich scheinen auch die Erfolge von McCollum und seiner Mitarbeiter hinsichtlich Lebensdauer der Versuchstiere usw. nicht so zufriedenstellend wie die von Osbornes Schule zu sein.

Osborne hat später ein rein künstliches Gemisch benutzt, da die Verwendung der eiweißfreien Milch durch die darin enthaltenen organischen Stoffe zu viele Fehlerquellen einschloß. Aber auch sonst stellt dieses Gemisch eine Verbesserung dar, und da es von allen bisher bekannt gewordenen das Zweckmäßigste zu sein scheint, mag auch dessen Zusammensetzung hier angeführt werden: 134,8 Kalziumkarbonat, 24,2 Magnesiumkarbonat, 34,2 Natriumkarbonat, trocken, 141,3 Kaliumkarbonat, 103,2 $H_3PO_4$, 53,4 HCl, 9,2 $H_2SO_4$, 111,1 Zitronensäure, kristallisiert, 6,34 Eisenzitrat, kristallisiert, 0,02 Jodkalium, 0,079 Mangansulfat, 0,248 Fluornatrium und 0,0245 Kalialaun. Hier ist das Verhältnis Kali zu Natron auf 3,2 : 1 aufgebessert worden, und weiter enthält dieses Gemisch Eisen, Mangan, Aluminium, Jod und Fluor. Daß dabei das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesia etwas verschlechtert worden ist, hat gegenüber den sonstigen Verbesserungen wenig zu besagen, wie auch der auf etwa ein Drittel zurückgegangene Basenüberschuß durch entsprechend größere Salzgaben teilweise ausgeglichen werden kann. Zu bemängeln bleibt noch, daß die Manganmenge viel zu niedrig ist (sie könnte etwa das Hundertfache betragen!) und weiter die Abwesenheit von Kieselsäure. Wenn man diese beiden Fehler korrigierte, womöglich noch die Magnesiamenge etwas und die Phosphorsäure um ein Drittel verminderte, würde ich keinen Anstand nehmen, das Gemisch gemäß unserer heutigen Kenntnisse von der Mineralstoffbiologie als ideal zu bezeichnen.

Das vorher Gesagte hindert natürlich nicht, daß unter Umständen schon die Zulage von einigen Basen, die in einer natürlichen Nahrung zu spärlich vertreten sind, eine Besserung der biologischen Wertigkeit dieser Nahrung herbeiführen kann, ganz besonders wenn durch die Zulage ein Säureüberschuß der Nahrung in Basenüberschuß verwandelt wird. So erzielten Hart, Halpin und McCollum (612) bei der Fütterung von Hühnern mit Mais, Hogan (634)

bei Ratten mit Mais und Daniels und Nichols (659) bei Sojabohnen und Ratten ein genügendes Wachstum schon durch einfache Zugabe von Kalziumkarbonat. Im allgemeinen aber erfordern die Samenarten auch noch eine weitere Ergänzung durch Natron neben Kalk (645, 682, 691, 739) und dasselbe wird auch von Kartoffeln (777), Karotten (784) und Bananen (968) erwähnt. Selbst die Milch ist bekanntlich nur für die erste Säuglingszeit hinsichtlich der Mineralstoffe suffizient, wird es aber auch für den Erwachsenen durch Zugabe von etwas Eisen. Nach meinen Erfahrungen hat die Milch allerdings infolge ihres Eiweißreichtums überhaupt zuwenig Basenüberschuß für den Erwachsenen.

In einzelnen Fällen kommen noch besondere Momente für den Mineralstoffbedarf in Betracht. Als ganz besonders interessant in dieser Hinsicht mag erwähnt werden, daß das Baumwollsamenmehl offenbar eine toxische Substanz enthält, die die Anwendung dieses Mehles als alleinige Nahrungsquelle unmöglich macht, daß aber diese Substanz durch eine Zugabe von unorganischen Eisensalzen unschädlich gemacht wird (662).

## 2. Bedeutung der einzelnen Mineralstoffe.

In unseren Kenntnissen von dem Mineralstoffwechsel und der Mineralstoffphysiologie finden wir heute noch eine fühlbare Lücke. Außer den oben schon genannten Mineralstoffen finden wir mehr oder weniger regelmäßig, aber stets in weit geringeren Mengen auch andere, deren Bedeutung noch immer ganz unklar ist, und es wäre sicherlich ein großes Verdienst, wenn jemand sich der Mühe unterwerfen wollte, in diese Verhältnisse Klarheit zu bringen. Solche, die nur gelegentlich nachgewiesen werden können, müssen wohl als bedeutungslos angesehen werden und scheiden ganz aus der Rechnung aus, wie die bisweilen in Organen gefundenen seltenen Metalle. Wenn aber das Vorkommen regelmäßig ist, haben wir zwei verschiedene Deutungen dafür, die von prinzipiellem Unterschied sind. Wir können annehmen, daß es sich um überall in der Natur, wenn auch nur in winzigen Mengen, vorkommende Elemente handelt, die unvermeidlich mit dem Trinkwasser oder in den Nahrungsmitteln, vor allem den pflanzlichen, tagtäglich spurenweise in den Organismus eingeführt werden. Auf jeden Fall müssen sie dann im Körper erst einen gewissen Schwellenwert erreicht haben, bevor der Überschuß von den ausscheidenden Organen erfaßt und ausgeführt werden kann. Die Frage ist aber, ob sie vielleicht doch trotz der geringen Konzentration für Leben und Gedeihen notwendig sind, oder ob es sich nur um Passanten handelt, deren Aufnahme zwar unvermeidlich ist, die jedoch für den Organismus bedeutungslos oder in höherer Konzentration sogar schädlich sein können. Besonders wichtig ist diese Frage

angesichts des steten Vorkommens, sogar in beachtenswerten Mengen, von Zink, Kupfer und Arsen. Eine positive biologische Bedeutung von Zink, das doch in den verhältnismäßig größten Mengen vorkommt, wäre eine ganz neue und überraschende Tatsache, während man bei Arsen und Kupfer eher zur Annahme lebenswichtiger Reizwirkungen geneigt sein könnte.

Daß man auch bei Abwesenheit von löslicher Kieselsäure, evtl. auch von Zink, Kupfer und Arsen, im Mineralstoffgemisch doch noch annehmbare Resultate erhalten kann, braucht noch lange nichts gegen die Lebensnotwendigkeit dieser Stoffe zu sprechen. Zunächst ist wohl anzunehmen, daß sie auch in den bestgereinigten Nährstoffgemischen als Verunreinigungen der organischen Stoffe vorhanden sein werden, und wenn sie als solche bisher nicht erkannt worden sind, liegt dies wohl weniger an ihrer Abwesenheit, als an der mangelhaften Untersuchung der benutzten Stoffe. Besonders die lösliche Kieselsäure trifft man sehr häufig, auch wo man sie gar nicht vermuten sollte. Außerdem muß man bedenken, daß sie im Organismus nur in sehr geringen Mengen vorhanden sind, die sich allmählich aus den dargereichten Stoffen ansammeln können.

Früher hätte man wohl glatt die Lebensnotwendigkeit solcher homöopathischer Mengen verneint. Heute sind wir vorsichtiger in unserem Urteil geworden, denn wir haben z. B. in dem Jod ein Beispiel von noch geringeren Mengen, die doch außerordentliche biologische Wirkungen hervorrufen können. Und gerade die Geschichte der Komplettine hat uns eine ganze Reihe solcher Beispiele gebracht. Nur die strenge wissenschaftliche Forschung ist berechtigt, solche Fragen zu entscheiden, auf unser Gefühl allein dürfen wir uns dabei gar nicht verlassen. Dieses Ablehnen ohne genügende Prüfung hat gerade genug Unheil sowohl in Biologie als Medizin angerichtet.

Aron und Gralka (1386) haben in letzter Zeit das von Aron benutzte Mineralstoffgemisch bekanntgegeben. Dieses ist insofern vorteilhaft zusammengesetzt, als der Basenüberschuß 743,1 mg-Äquivalente in 100 g anorganischen Ionen beträgt und gleichzeitig das Verhältnis zwischen Kalk und Magnesiaäquivalenten 4,8 : 1 ausmacht. Im übrigen aber bedeutet es einen schweren Rückschritt, indem es auf ein Natrium nur 0,8 Äquivalente Kalium enthält und außerdem Mangan, Aluminium (Zink), Jod, Fluor und Kieselsäure nicht darin vertreten sind. Man könnte der Meinung sein, daß ich dieser Frage zu große Bedeutung beimesse. Aber man muß stets im Gedächtnis behalten, daß das Minimumgesetz für alle diese Stoffe volle Gültigkeit hat. Wenn einer fehlt, ist eine vollkommen normale Entwicklung unmöglich. Da aber die Mineralstoffe, ganz besonders bei ihrer Ausscheidung wie auch bei der Synthese von organischer Substanz, durchaus vom gegenseitigen Verhältnis abhängig sind, haben wir nicht nur mit einem quantitativen, sondern auch mit einem

qualitativen Minimum zu rechnen. Wenn z. B. ein Stoff in der Nahrung in genügender Menge vorhanden ist, zu der Nahrung aber ein Antagonist hinzugefügt wird, wird sofort die Menge des ersten Stoffes ungenügend.

Dies wird schon frühzeitig von Röhmann (42, 72) sowie von Osborne und Mendel (150) erkannt. Letztere betonen z. B. in einer Arbeit (225), daß zu einer regelrechten Entwicklung nicht nur ein Minimum von Mineralbestandteilen überhaupt notwendig ist; die Nahrung muß vielmehr für eine ganz normale Entwicklung die Mineralstoffe auch in einem richtigen Mischungsverhältnis zueinander enthalten. An einer anderen Stelle (1224) betont Osborne neuerdings, daß man über die Komplettinfrage nicht wiederum die Notwendigkeit einer richtigen Mineralstoffzufuhr vergessen darf, und besonders daß unsere Nahrungsmittel zum großen Teil einen erheblichen Mangel an Kalk und Eisen aufweisen. Lecoq (1047) betont ebenfalls, daß die Qualität der Nahrung nicht nur von der Menge und Beschaffenheit des Proteins, der Komplettine und der Energiezufuhr abhängig sei, sondern daß auch die Mineralstoffe in genügender Menge und richtigem Verhältnis zueinander vorhanden sein müssen. Scala (1317) macht den Physiologen den Vorwurf, daß sie alle Erscheinungen bei den Versuchen über Mangelkrankheiten kritiklos auf Rechnung der Komplettine setzen und darüber vergessen, daß die verwendeten organischen Extrakte auch relativ große Mengen unorganischer Stoffe mitenthalten, die ebenfalls starker Wirkungen befähigt sind. Vor allen Dingen müsse man bedenken, daß beim Extrahieren von nichtkoaguliertem Material vorzugsweise die Basen, vom erhitztem Material dagegen vorzugsweise die Säuren in Lösung gehen. Dies kann auch das angebliche Verhalten der thermolabilen Komplettine zum Teil mit erklären.

Als ein Beispiel, was die richtige Wahl eines Salzes ausmachen kann, mag an die Untersuchungen von Forbes, Halverson und Schulz (1188) erinnert werden: bekanntlich können Schweine bei reiner Körnernahrung sich nicht genügend entwickeln und man hat diese Erscheinung als Folge des Kalkmangels in der Nahrung gedeutet, da die Tiere schließlich an Osteoporosis erkranken. Gibt man nun zu dem Futter die präparierte Knochenasche, die hauptsächlich Dikalziumphosphat, also ein Drittel saures Salz enthält, wird die Krankheit nicht nur nicht gehoben, sondern verschlimmert. Dagegen führt das im Organismus als Base funktionierende Kalziumkarbonat völlige Heilung herbei. Daß tatsächlich nicht oder nicht nur Kalkmangel in der Nahrung, sondern eine durch die Nahrung hervorgerufene Azidosis die Hauptursache sein muß, geht daraus hervor, daß das Dikalziumphosphat die Alkalireserve des Blutes um 15% verminderte, während die gleiche Menge Kalziumkarbonat sie um 10% erhöhte.

### 3. Bedeutung des Basenüberschusses.

Die amerikanischen Forscher machen neuerdings darauf aufmerksam, daß man in Mineralstoffhinsicht prinzipiell zwischen Samen und Blättern unterscheiden muß (636, 658). Die letzteren enthalten einen Überschuß an unorganischen Basen, während die Samen Überschuß an unorganischen Säurebildnern enthalten (8, 407, 507, 524, 578, 612, 636, 645, 658, 659, 681, 682, 691, 720, 740, 900, 956). Sie haben dabei übersehen, daß ich in meinen Tabellen (306, 470) schon alle Nahrungsmittel nach diesem Gesichtspunkte in zwei prinzipiell getrennte Klassen einteilen konnte: Säureüberschuß besitzen alle tierischen Organe und Fleischsorten, die Fette, die Eier und Samen sowie die Pflanzenknospen, während die Wurzeln und Knollen, Stengel und Blätter (die Gemüsearten), Zwiebeln und Früchte (Ausnahme: Preißelbeeren!) Basenüberschuß aufweisen. Dadurch wird es uns möglich, immer noch eine Nahrung mit Basenüberschuß zusammenzustellen, ohne daß wir irgendwie einseitig zu werden brauchen, indem wir Basen- und Säureträger in geeigneten Verhältnissen vermischen.

Es muß aber betont werden, daß diese Regel auch in der Natur ihre Ausnahmen erleidet. So hat das Studium der Lecksucht bei den Haustieren gezeigt, daß auch sonst basenreiche Grasarten auf ungünstigem Boden (Moorboden mit Mangel an Kalk und Kali) Säureüberschuß bekommen können, der dann zu schweren Erkrankungen der Tiere führt. In derselben Weise führt bei den Kulturpflanzen eine einseitige Stickstoffdüngung, besonders mit basenarmer Jauche (Berg 306, 470; Liechti und Truninger 271; Liechti und Ritter 1330) oder Ammoniumsulfat zur Basenarmut, also zu Säureüberschuß in den Pflanzen.

Wie mit den Pflanzen ist es wohl auch mit den Tieren: die Natur hat ein für allemal das Optimum der Zusammensetzung bestimmt und verbessert kann da nichts werden, wohl aber unter Umständen verschlechtert. Im vorhergehenden Kapitel haben wir schon betont, daß z. B. die richtige Zusammensetzung der mütterlichen Ernährung wohl von wesentlichem Einfluß auf die produzierte Milchmenge ist, daß aber der Gehalt der Milch an organischen Nährstoffen und die Zusammensetzung dieser im großen Ganzen von der Nahrung unabhängig ist, solange überhaupt Milch produziert wird und die Milchdrüsen gesund sind. Die Milchdrüsen nehmen eben mit großer Energie die nötigen Stoffe aus dem mütterlichen Organismus heraus, und solange dieser alle nötigen Stoffe noch liefern kann, fließt auch die Milchquelle. Röse (69, 70) hat dies auch für die Mineralstoffe in der Milch, besonders auch für den Milchkalk bei Ziegen, nachgewiesen, und McCollum und Simmonds (1026) machen ebenfalls auf diese Tatsache ausdrücklich aufmerksam.

Aber auch hier scheint eine sehr lang andauernde Schädigung schließlich wirksam zu werden, denn Hess, Unger und Supple (1332) fanden bei langandauernder Fütterung von Kühen mit kalkarmer Trockenkost die gesamte Milchasche, vor allem aber den Gehalt an Kalk und Phosphor etwas vermindert, wodurch der Schwefelgehalt etwas übernormal wurde. Es ist dies ein Parallelfall zum Entstehen des sauren Grases durch zwar stickstoffreichen, aber mineralstoffarmen Boden. Immerhin entsteht dann die Frage, die durch die Versuche gar nicht beantwortet wurde, ob nicht durch einen derartigen protrahierten Mineralstoffhunger die Milchdrüsen selbst geschädigt worden sind, also nicht länger als gesund und normal zu betrachten sind. Ebenso fand Röse (l. c.) im Gegensatz zu seinen etwa zwei Jahre fortgesetzten Fütterungsversuchen mit Ziegen, daß bei Frauen das Stillungsvermögen ziemlich parallel mit dem Kalkgehalt des Trinkwassers geht; in Orten, die vor mehreren Jahren weiches Leitungswasser eingeführt hatten, fand er sogar schon einen deutlichen Rückgang der Stillungsdauer.

Im Anschluß hieran möchte ich nochmals aufs eindringlichste hervorheben, daß kurze Versuche über den wirklichen Bedarf des Organismus an irgendwelchen Stoffen nichts aussagen können. Anscheinend vollkommen gesund, können die Versuchstiere sich entwickeln und fortpflanzen, und erst in der dritten oder vierten Generation treten als Folge der allzu knappen Mineralstoffversorgung Degenerationserscheinungen auf, die bei ganz genügender Mineralstoffzufuhr den Kontrolltieren fehlen. Nach einer mündlichen Mitteilung von Urbeanu sah dieser bei eben zureichender Kalkzufuhr Hühner sich noch in der dritten Generation anscheinend vollkommen normal entwickeln, sich dann aber als unfruchtbar erweisen, weil der Dotter in den Eiern fehlte; die Kontrolltiere waren noch in der fünften Generation durchaus normal.

Dabei ist gerade die Tendenz des Embryos, seinen normalen Kalkgehalt unter allen Umständen zu erhalten, außerordentlich stark entwickelt; es ist ja allgemein bekannt, wie kalkarm ernährte Mütter durch die Schwangerschaft ihre Zähne verlieren, sogar osteomalakisch werden können. Nach den Untersuchungen von L. Zuntz (861) ist auch der Kalkgehalt der Föten von kalkarm ernährten Ratten durchaus normal; erst eine schon lange vor der Konzeption einsetzende, fortdauernde Kalkarmut der Nahrung war bei diesen Tieren imstande, den Kalkgehalt der Nachkommenschaft zu schädigen. In dem Falle aber wurde auch gleich die Gesamtentwicklung der Nachkommenschaft schwer geschädigt.

Vielleicht ist es auch nicht unnötig daran zu erinnern, daß auch die Zubereitung der Nahrung von Einfluß auf deren Mineralstoffgehalt sein kann. Wir haben schon erwähnt, daß nach den Versuchen französischer Forscher die komplexen Kalziummagnesiumkarbonophosphate der Milch beim Kochen zer-

fallen und sich in unlöslicher Form ausscheiden, wobei nach Mc Collum und Parsons (1300) die ausfallenden Salze fest an den Wandungen des Kochgefäßes haften bleiben. Dadurch wird nicht nur ein direkt assimilierbares und für das Knochenwachstum ohne weiteres brauchbares mineralisches Naturprodukt in eine schwerer assimilierbare Form überführt bzw. aus der Nahrung teilweise entfernt, sondern auch gleichzeitig der an sich geringe Basenüberschuß der Milch stark vermindert. In derselben Weise wirkt das Abbrühen und Weggießen des Brühwassers, indem dabei vorzugsweise die leichter löslichen Basen entfernt werden, daß nach dem Abbrühen selbst basenreiche Gemüsearten Säureüberschuß aufweisen (Berg 135, 332, 1509). Endlich führt auch die Verwendung aromatisch-organischer oder unorganischer Säuren, wie Salizylsäure, Benzoesäure, Borsäure oder schwefliger Säure zu einer gefährlichen Basenverarmung, indem diese Säuren zu ihrer Ausfuhr aus dem Organismus einen Zuschuß von unorganischen Basen verlangen.

Wir haben schon im vorhergehenden Kapitel gesehen, daß ein Basenüberschuß schon aus dem Grunde notwendig ist, weil dadurch optimale Verhältnisse für die Ausnutzung des Nahrungseiweißes geschaffen werden und die Entstehung schädlicher Stoffwechselprodukte herabgemindert wird. Ich möchte hier nur noch an die Versuche von Abderhalden (452) verweisen, der schon durch Alkalisierung der Nahrung mit Natriumazetat eine verbesserte Ausnutzung des Nahrungsproteins beobachtete, und Benedict und Roth (420) fanden den Grundumsatz bei menschlichen Vegetariern geringer als bei Gemischtkostlern.

Daß Samenfütterung bei Herbivoren und besonders bei Nagern sehr rasch zu einer Azidosis führt, ist ja eine altbekannte Sache. Dabei ist z. B. beim Kaninchen bei Maisdiät in dem sauren Harn weit mehr Phosphor vorhanden, als überhaupt mit der Nahrung eingeführt wird. Gleichzeitig ist der Ammoniakgehalt im Harn sehr stark erhöht, aber nach Underhill (565, 566) sollen sich die Tiere trotzdem im Stickstoffgleichgewicht befinden können. Die einzige mögliche Erklärung ist, daß zunächst unter dem Einfluß der Säuren eine starke Ammoniakproduktion einsetzt, die jedoch zur Absättigung der Säuren nicht genügt, weshalb der Körper gezwungen wird, das Knochensystem, die letzte Alkalireserve des Organismus, anzugreifen, damit die Säuren abgesättigt werden können. Auch eine ungenügende Nahrungszufuhr oder gar Hunger, die beide zum Abbau des eigenen Körpereiweißes zwingen, verursachen bekanntlich bei den Herbivoren dieselbe Erscheinung wie eine einseitige Fleisch- oder Körnerfütterung: Azidosis mit Alkaliverarmung des Körpers und Kreatinurie. Äußerst eigentümlich ist dabei, daß während der Azidose, auch beim Fleischfresser, Hypoglykämie auftritt, genau wie bei einer direkten Vergiftung, z. B. mit Hydrazinsulfat. Eine Injektion von Natronhydrat macht sofort den Harn

wieder alkalisch und bringt die Kreatinurie gleichzeitig zum Verschwinden. Da die Azidosis bei Herbivoren auch durch Körnerkost hervorgerufen wird, kann sie nicht, wie oft behauptet wird, auf Kohlenhydratmangel beruhen.

Die Ratten vertragen ja auch nur kurze Zeit eine reine Samenfütterung und sterben dann rasch ab. Selbst eine reichliche Proteinzulage kann daran nichts ändern, während eine Zulage von Basen nach Hogan (597) das Leben erhält und das Wachstum in geradezu überraschender Weise fördert.

Schon Hart, Miller und McCollum (515) sowie Abderhalden und Ewald (683) haben hervorgehoben, daß der Säureüberschuß der Nahrung auch bei der Entstehung der Avitaminosen oftmals eine Rolle spielen muß, und wir werden in den späteren Kapiteln immer wieder auf diese Tatsache stoßen. Peckhan (1310) betont den Zusammenhang und die Wechselseitigkeit in den Wirkungen von Mineralstoff und Komplettin, und schon hier mag erwähnt werden, daß nach Aulde (1258) bei Kalkmangel oder bei Säureüberschuß in der Nahrung das Komplettin A nicht zur Wirkung gelangen kann, während umgekehrt erst die Anwesenheit von A den Kalkansatz ermöglicht und die entzündungswidrigen Eigenschaften des Kalkes voll zur Geltung kommen läßt.

Eine direkte Säurezulage zu der Nahrung verursacht nach Steenbock, Nelson und Hart (410) stets einen Anstieg von Ammoniak und ein Sinken von Harnstoff im Harn. Bei Omnivoren und Karnivoren soll dies Sinken des Harnstoffes kompensatorisch geschehen: die Verfasser nehmen deshalb bei diesen Tieren einen anormalen Abbau des Nahrungsproteins unter Ammoniakbildung schon im Darme an, während das Körpereiweiß intakt bleiben soll. Bei den Herbivoren dagegen soll die Säurezufuhr auch die Körpersubstanz angreifen, so daß die Ammoniakbildung stärker vergrößert als die Harnstoffbildung vermindert und gleichzeitig die Stickstoffbilanz negativ wird. Zu diesen Versuchen muß man allerdings bemerken, daß sie nicht beim Stickstoffminimum ausgeführt worden sind, auch nicht lange genug durchgeführt wurden, sonst hätten die Verfasser sicherlich genau wie Röse und ich beim Menschen auch bei den Omnivoren und Karnivoren direkte Stickstoffverluste gefunden.

Man muß sich nämlich erinnern, daß Schweine und Hunde bei normaler Fütterung viel mehr Eiweiß bekommen, als sie zur Deckung ihres Eiweißbedarfs nötig haben, sowie daß dadurch eine Menge Ammoniak im Körper frei wird, der die zugeführte Säure absättigen kann. Wäre nicht mehr als die ungefähr nötige Eiweißmenge gegeben und der Energiebedarf im übrigen durch Fett und Kohlenhydrate gedeckt worden, hätten sich die Folgen der Säurezufuhr auch bei diesen Tieren sofort gezeigt.

So macht ja Hopkins darauf aufmerksam (1055), daß die Azidosis unter Umständen durch reichliche Eiweißzufuhr infolge der starken Ammoniakbildung aus dem überschüssigen Eiweiß gebessert werden kann. Andererseits

darf man mit der Eiweißzufuhr nicht zuweit gehen, denn Maignon hat wiederholt gezeigt, daß eine einseitige Eiweißernährung geradezu toxisch wirkt, selbst beim Fleischfresser, und zu demselben Resultat kommen auch Whipple und van Slyke (729): eine starke Fleischfütterung führt dieselben Symptome einer akuten Vergiftung und dieselben Verhältnisse im Blute wie eine Albumoseinjektion herbei, d. h. Gewebezerfall. Ich habe schon zusammen mit Birkner (294) darauf hingewiesen, daß diese Zersetzung der Körpergewebe eine Folge der durch die übermäßige Ammoniakproduktion verursachten Veränderungen der Körpersäfte sein muß.

### 4. Azidosis.

Es gehört nicht viel dazu, in geeigneten Fällen eine Azidosis herbeizuführen. Bossert (1014) macht so darauf aufmerksam, daß bei spasmophil veranlagten Kindern (und nur bei diesen) schon die Zulage von einem Ei zur täglichen Nahrung zu Ödemen mit Retention von Stickstoff und Mineralstoffbestandteilen, zuweilen auch zum Auftreten von Karpopedalspasmen Veranlassung gibt; das Weglassen des Eies führt gleich wieder normale Verhältnisse herbei. Offenbar sind in diesen Fällen gewisse Schädigungen des Nervensystems die Ursache, weshalb die Azidosis so heftig wirkt, und dasselbe ist wohl auch der Fall, wenn verschiedene Verfasser bei schweren Diabetesfällen epileptiforme Krämpfe auftreten sahen, sobald Azidosis eintrat (1044, 1174, 1175). Vgl. auch Elias (674). Shaw (1182) fand auch, daß bei gewissen Nervendegenerationen die Azidosis viel leichter auftritt und viel heftiger wirkt. Solche Krankheiten waren Epilepsie, schwere Malaria, chronische Melancholie und chronischer Alkoholismus. Auch dabei traten zusammen mit der Azidosis „epileptische" Anfälle auf, besonders in der Nacht, wo die Blutreaktion schon physiologischerweise nach der sauren Seite hinneigt. Dabei zeigt das Blut einen starken Überschuß an H-Ionen. Gesteigerte Eiweißdiät führte dann zur Vermehrung der Häufigkeit der Anfälle, während Alkalidarreichung sie verminderte. In der Azidosis Verstorbene zeigten bei der Sektion trübe Schwellungen der Pia arachnoidalis, wie sie auch sonst bei schweren Säurevergiftungen beobachtet worden sind.

Wenn wir bei verschiedenen Hautkrankheiten (Psoriasis, Akne, Ekzem und Dermatitis seborrhoica) bisweilen den Säuregehalt des Blutes und des Harnes gesteigert finden, so ist das jedoch nach Sweitzer und Michelson (1104) doch nicht immer der Fall, weshalb die Verfasser die Azidosis bei diesen Krankheiten höchstens als ein unterstützendes Moment betrachten.

Für gewöhnlich hat man als Ursache der Azidosis nur mit den unorganischen Säurebildnern zu rechnen. Ich habe aber schon wiederholt in meinen Arbeiten betont, daß auch ein Übermaß von organischen Säuren, daß der Or-

ganismus nicht Zeit zu ihrer Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser findet, genau so wie die unorganischen Säuren wirken müssen, da sie in diesem Falle doch ebenfalls zu ihrer Ausfuhr eine Absättigung durch unorganische Basen verlangen. So kann beim Menschen schon eine übermäßige Zufuhr von verdünnter Essigsäure (Speiseessig) oder Zitronensaft zu typischen Säurevergiftungen führen, wie man ja leider recht häufig bei den beliebten Zitronenkuren beobachten kann. Selbstverständlich muß auch eine übermäßige Zufuhr von Kohlenhydraten, wenn sie im Darm zu saurer Gärung Veranlassung geben, ebensolche Erscheinungen hervorrufen, und Barr (1055) betrachtet einen Teil der Erscheinungen bei Beriberi und experimenteller Polyneuritis als Folgen einer Säurevergiftung, die durch die Vergärung der übermäßig zugeführten Kohlenhydrate im Darme entstehen soll. Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß der sog. Mehlnährschaden der Säuglinge zum Teil damit erklärt werden kann. Hierdurch wird auch erklärt, weshalb nach Dreyfus (1065) die Einführung von verdünnten organischen Säuren per rectum in Mengen, wie sie per os noch gut vertragen werden, beim Kaninchen zu tödlichen Vergiftungen Veranlassung gibt: von der Dickdarmschleimhaut aus kommen die Säuren schnell und direkt ins Blut, während sie bei natürlicher Einführung auf dem Umwege über die Lymphe Gelegenheit zur wenigstens teilweisen Absättigung vorher finden können.

In derselben Weise findet man öfters angegeben, daß reichliche Fettzufuhr zur Azidosis Veranlassung geben kann. Bekannt ist dies besonders bei Diabetikern, deren Oxydationsvermögen ja ohnehin geschwächt sein muß. Ein kleiner Unterschied im Mechanismus ist dabei allerdings im Gedächtnis zu behalten: Die Fettspaltung, somit auch das Freiwerden der Fettsäuren, findet schon im Darme statt, aber da die freien Fettsäuren, soviel wir bisher wissen, nicht vom Darmepithel aufgenommen werden können, muß die Neutralisation der Säuren durch die Alkalien der Galle schon im Darme stattfinden, was dann allerdings wieder zur Basenverarmung führt. Der Unterschied liegt also nur im Orte der Alkaliverluste; das Resultat ist doch dasselbe.

Uhlmann (1216) erwähnt solche Fälle von hartnäckiger Azidosis in schweren Diabetesfällen, wo die Kohlenhydratzulage gar nicht mehr hilft, eine Verminderung der Fettzufuhr aber zur Verminderung der Azetonausscheidung führt. Auch Bierry und Portier (732) sowie Dubois (733) erwähnen, daß bei Ratten Gewichtskonstanz durch geronnenes Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Salze in gewisser Zusammensetzung erreicht werden kann, daß aber bei übermäßiger Vergrößerung der Fettzulage Azidosis mit Azetonurie und Abmagerung auftritt.

Angesichts der Erfahrungen aller anderen Physiologen hat es etwas Erheiterndes, wenn Bayliss (1236) die Begriffe Azidosis und Alkalosis überhaupt

MAR 31 1923



als unberechtigt bestreitet: die darauf zurückgeführten Erscheinungen müßten andere Gründe haben, denn solange der Organismus noch am Leben ist, ist er auch imstande, alle derartigen Schädigungen auszugleichen!

Derartige Begriffsverwirrungen sind hauptsächlich eine Folge der ungenauen Definition des azidotischen Zustandes. Dies wiederum ist eine Folge der Verquickung zweier teilweise recht verschiedener Begriffe miteinander, die in der ersten Begeisterung der schaffens- und entdeckungsfrohen „Ionierzeit" stattfand. Bei den Versuchen mit reinen Salzen zeigte es sich, daß sich die Azidität oder Alkaleszenz gegen Indikatoren mit der H- bzw. OH-Konzentration deckte, weshalb man ohne weiteres „Reaktion" mit „Ionenkonzentration" identifizierte. Tatsächlich verstehen wir Chemiker darunter doch etwas mehr: das Vermögen, eine Säure oder eine Base abzusättigen, und in der organischen Chemie finden wir dann eine sehr große Anzahl Stoffe, die sehr wohl in diesem Sinne eine chemische Reaktion besitzen, d. h. als Säuren oder Basen wirken können, ohne daß sie doch merkbar ionisiert sind.

Man versuchte dann den alten Begriff der Azidosis durch die physikalischen Verhältnisse im Blute gemäß der Ionenlehre zu definieren, aber diese Versuche sind wenig glücklich ausgefallen. Wir unterscheiden im Blute zunächst die Wasserstoffkonzentration, die als Maß für die physikalische Reaktion anzusehen wäre. Diese Konzentration erweist sich aber als außerordentlich konstant und selbst bei Zufuhr größerer Mengen freier Salzsäure unverändert; erst wenn der azidotische Zustand sich seinem letzten Stadium nähert, z. B. bei einer tödlichen Mineralsäurenvergiftung oder im Coma vor dem Exitus der Diabetiker, wird die Wasserstoffionenkonzentration tatsächlich sauer. Es wäre dies ja nicht möglich, wenn nicht im Blute Stoffe vorhanden wären, die ohne Änderung der Ionenkonzentration Säuren abzusättigen befähigt sind. Als wichtigstes dieser Puffersalze haben wir ja das Natriumbikarbonat, dann die Phosphate des Blutes anzusehen. Zur Messung dieser Reservealkalinität kann man die Kohlensäurespannung in den Alveolen oder im Oxalatplasma oder die Ionenkonzentration im Plasma bei Zusatz gemessener Säuremengen benutzen.

Porges, Leimdörfer und Markovici (163, 298) betrachten so die Kohlensäurespannung des Blutes als das sichere Zeichen einer Azidosis. Auch van Slyke, Cullen und Stillman (437) geben an, daß die Ionenkonzentration nicht, wohl aber die Reservealkalinität bei der Azidosis verändert, und zwar vermindert ist, was durch die verminderte alveoläre Kohlensäurespannung seinen Ausdruck bekommt. Begun, Herrmann und Münzer (447) finden dagegen bei ausgedehnten Versuchen, daß man höchst beträchtliche Mengen Salzsäure mit der Nahrung zuführen kann, so daß eine sehr starke Vermehrung des Harnammoniaks eintritt und daß trotzdem keine Verminderung weder der Ionenkonzentration noch der durch die Kohlensäurespannung nachweisbaren Reservealkalinität

im Blute eintritt. Erst bei sehr langandauernder hoher Säurezufuhr, wenn der ganze Körper an Basen verarmt ist, sinkt die Kohlensäurespannung, aber dieses Herabsinken scheint erst durch eine ernsthafte Gewebealteration hervorgerufen zu werden. Die genannten Verfasser kommen auf Grund ihrer Resultate zu dem Schluß, daß die alveoläre Kohlensäurespannung in erster Reihe von dem Kohlensäuregehalt des venösen Blutes, also vom Bindungsvermögen des Blutes für Kohlensäure abhängt. Sie stellt also durchaus kein Maß für die Azidosis dar und kann auch ohne Azidosis absinken.

Eine Vermehrung der Reservealkalinität deutet andererseits durchaus nicht auf eine Alkalosis, denn eine derartige Vermehrung findet schon physiologisch statt, z. B. während der Verdauung unter dem Einflusse der Salzsäureabsonderung im Magen (van Slyke, Cullen und Stillman, 438). Dabei wird die Alkalisierung des Blutes ein bestimmtes Maß nicht überschreiten, weil mit der Nahrung immer wieder neue Säuren zugeführt werden und auch die ausgeschiedene Salzsäure wieder resorbiert wird. Tatsächlich kann man aber eine schwere Alkalosis herbeiführen, wenn man auf dem Höhepunkte der Verdauung wiederholt die Magensalzsäure durch Ausspülen entfernt. McCollum und seine Mitarbeiter (1010) sahen in Fällen von Pylorusverschluß dabei schwere Tetanie auftreten.

Den Zustand der Azidosis kennzeichnen wir am besten nach klassischem Muster als einen Mangel an fixen unorganischen Basen im Organismus, der zu einer vermehrten Ammoniakproduktion führt. Diese vermehrte Ammoniakausscheidung durch den Harn bei hohen Säuregraden des Harnes ist nach N. Zuntz das einzige sichere Zeichen einer Azidosis (vgl. auch Steenbock, Nelson und Hart, 407, 410, sowie Lyman und Raymund, 962). Manche wollen zwar, wie z. B. Shaw (1100), die Azetonurie als Zeichen der Azidosis betrachten, aber teils kann ein schwerer azidotischer Zustand sehr wohl ohne Azetonurie auftreten und andererseits wäre auch eine Azetonurie ohne Azidosis vielleicht denkbar. Hopkins (1024) hebt auch mit vollem Recht hervor, daß die krankhafte Produktion von Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton, die wir am besten als Ketosis abtrennen, durchaus von den Veränderungen des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes unterschieden werden muß, die zur Verminderung der Reservealkalinität und zur Herabsetzung der Befähigung zur Säureneutralisation führen.

Hopkins macht auch einen Unterschied zwischen der unkompensierten Azidosis, wobei wirklich eine Zunahme der H-Konzentration stattfindet, und der kompensierten, bei welcher eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration nicht nachweisbar ist. Bei chronischer Nephritis und anderen Nierenstörungen können die gewöhnlichen Schutzeinrichtungen des Körpers (die Puffersalze des Serums, die Elimination der Kohlensäure durch die Atmung,

die Nierentätigkeit) versagen, weil die Ammoniakproduktion gestört ist, und wir erhalten dann eine Azidosis renalen Ursprungs, die dann gewöhnlich unkompensiert ist. Denselben Unterschied machen auch Nitzescu (406) sowie Palmer und Henderson (434).

Nach allem, was wir bisher wissen, erscheint es verfehlt, das Hauptaugenmerk auf die Zusammensetzung des Blutes zu richten. Wir kennen Fälle von schwersten Störungen, wobei jedoch das Blut anscheinend vollkommen normal zusammengesetzt ist. Wenn dem Blute auch in hohem Maße die Gabe der Selbstregulation eigen ist, genügt dies jedoch nicht zur Erklärung aller dieser Erscheinungen. Wir müssen vielmehr annehmen, daß dem Blute tatsächlich noch eine bisher nicht erwähnte Regulationsvorrichtung zu Gebote steht. Diese finden wir in der häufig konstatierten Tatsache, daß bei länger fortgesetzter Azidosis der Körper weniger Phosphorsäure und Schwefel ausscheidet als aufnimmt, bei darauffolgender Zufuhr von fixen Basen jedoch die Phosphor- und Schwefelbilanz entsprechend stark negativ wird. Das Blut hat also die in Überschuß aufgenommenen Säuren, die nicht durch die Nieren oder durch den Darm entfernt werden konnten, irgendwo vorläufig deponiert. Dabei ist wohl zu beachten, daß gleichzeitig eine gewisse Menge Stickstoff im Körper zurückgehalten wird, der bei der Basenzufuhr ebenfalls zur Ausführung kommt.

Normalerweise kommen diese wahrscheinlich ziemlich hochmolekularen Stoffe wohl nicht oder nur vorübergehend in geringer Konzentration im Blute vor. Eine Anreicherung des Blutes mit solchen Schlacken würde sicher unheilvoll werden, und da sie noch nicht harnfähig sind, werden sie dort deponiert, wo sie am wenigsten hinderlich oder schädlich sind. Solche Orte stellen die weniger bewegten Gewebe dar, wie Knochen, Knorpel und Bindegewebe, besonders im Unterhautgewebe, wo auch das gewöhnliche, in Übermaß zugeführte Kochsalz deponiert wird, bis sich Gelegenheit zur Ausfuhr des Überflüssigen findet. Eigentlich müßte sich diese Möglichkeit schon aus der logischen Überlegung ergeben und sie ist jetzt durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre auch als wahr erwiesen worden. Die Erklärung aber finden wir vor allem in zwei physiologischen Eigentümlichkeiten dieser Gewebe, wodurch sie sich von den stärker aktiven Geweben unterscheiden.

Zunächst müssen wir an die schon vierzig Jahre bekannte Tatsache erinnern (die immer wieder vergessen wird), daß die Natron- wie häufig auch die Aminosalze auf Nerven und Muskeln lähmend, die Kaliumsalze dagegen erregend einwirken. Daraus erklärt sich ungesucht der Befund von Gérard (233), wonach die zellreichen, funktionell wichtigen Organe, wie Muskeln, Herz, Hoden, Nieren, Leber und Gehirn, die höchsten Werte für den Kaliumgehalt aufweisen, während Blut, Haut, Arterien, Lymphdrüsen, Knorpel und Knochen die verhältnismäßig größten Natriummengen besitzen. Diesen ganz oder fast unbewegten

Geweben schadet ein gewisser Natriumgehalt weniger und dort müssen wir also rein logisch auch die Depots der hochmolekularen stickstoffhaltigen Säureschlacken suchen.

Unterstützt wird diese Neigung, die schädlichen Stoffe an physiologisch weniger wichtiger Stelle zu deponieren, durch die physiologische Adsorptionsfähigkeit des Bindegewebes gegenüber Salzen, ganz besonders gegenüber hochmolekularen sauren Verbindungen. Diese „Vorliebe" für Säuren geht so weit, daß bei starker Zufuhr z. B. von Kochsalz beim Nachlassen der Zufuhr unter Umständen erst das Natriumion und dann erst das Chlorion ausgeschieden wird (Zoethout 921). Die Einwanderung der Schlacken in die Gewebe geschieht auf osmotischem Wege aus dem Blute, und wenn die Verhältnisse im Blute sich wieder bessern, wandern sie wieder ins Blut, wo sie möglichst verbrannt werden, um schließlich durch die Nieren aus dem Körper entfernt zu werden (Frey 827; Feuillé 816 für viele). Bei gewissen Erkrankungen von Nieren, Herz oder Gefäßen kann dabei eine direkte Erhöhung der Stoffkonzentration in den Geweben, teilweise bis auf das doppelte, bei der Haut sogar bis auf das dreifache stattfinden (Leva 403). Im allgemeinen aber findet eine hydropische Retention statt: die retinierten Stoffe halten gleichzeitig so viel Wasser fest (Quellung der Gewebe), daß der prozentuale Gehalt z. B. an Chlor ganz normal ist und die Retention erst bemerkbar wird, wenn der Gehalt auf der Trockensubstanz berechnet wird (Scholz und Hinkel 376; Rothstein 828).

### 5. Paradoxe Wirkung der Kalksalze im Organismus.

Diese eigentümlichen Verhältnisse geben den Schlüssel zu manchem Rätselhaften in dem Mineralstoffwechsel, doch würden wir zuweit vom Thema abkommen, wenn wir näher auf diese Fragen eingehen wollten. Wir werden außerdem in einem späteren Kapitel wieder auf sie zurückkommen müssen, weshalb vorläufig diese kurzen Andeutungen genügen müssen. Aber im Zusammenhang hiermit müssen wir noch kurz auf einen Spezialfall des Mineralstoffwechsels etwas eingehen, weil die anscheinend paradoxen Auswirkungen zum Verständnis und richtiger Kritik mancher Versuche der modernen Ernährungsforschung notwendigerweise bekannt sein müssen.

In vitro können wir durch Zugabe von Neutralsalzen die Ionenkonzentration weitgehend verändern, gewöhnlich in dem Sinne, daß die Wasserstoffionenkonzentration dadurch verringert wird. In vivo gelingt uns dies nicht, denn der Körper verfügt wie gesagt über so viele und so prompt funktionierende Regulationsmöglichkeiten, daß der Einfluß der Mineralsalzgaben gar nicht in Erscheinung tritt. Hiervon gibt es aber eine Ausnahme, die um so verblüffender anmutet, als dabei durch ein wirklich neutrales Salz die H-Ionenkonzentration

schließlich vergrößert statt verkleinert wird. Die schließliche Folge von der Darreichung dieses Salzes wird eine starke Azidosis! Der Chemiker muß sich sofort sagen, daß die Ursache zu diesem befremdenden Resultat nur in irgendwelchen Reaktionen liegen kann, die sich im lebenden Organismus in einer ganz abweichenden Weise abspielen, wenn es auch im ersten Augenblicke schwer fällt zu glauben, daß der Organismus anderen chemischen Gesetzen als die unorganische Natur folgen sollte. Als ich 1905 zuerst auf dieses Paradoxon hinwies und es in chemischen Formeln erklärte, begegnete meinen Ausführungen deshalb auch allenthalben das größte Mißtrauen, denn sie klangen doch gar zu unwahrscheinlich. Und doch ist im Grunde nichts Sonderbares darin, auch enthalten sie keinen Widerspruch gegen das schon längst Bekannte, keine neue organo-chemische Kinetik, sondern ganz einfach die Berücksichtigung der Tatsache, daß der tierische Organismus eben kein Reagenzrohr, sondern eine Resultante von der Zusammenarbeit von Millionen von Zellen ist, die trotz ihres Zusammenhanges doch weitgehend autonom sind und jede in ihrer Weise zu handeln befähigt ist. Betrachten wir den Reaktionsverlauf in der einzelnen Zelle, finden wir durchaus die altgewohnten Gesetze wieder; nur durch das Zusammenwirken vieler Zellkomplexe kommt schließlich ein Gesamtresultat zustande, das uns als paradox verblüffen kann. Mit anderen Worten: das Endresultat kommt nicht durch eine Reaktion, sondern durch eine Serie von Reaktionen zustande, die — und das ist das Wichtige! — sich in verschiedenen Organen abspielen.

Ich bin auch keineswegs der Entdecker dieser sonderbaren Reaktionen, sondern ich habe nur die Erklärung für die schon längst bekannten Tatsachen gegeben, deren Eigentümlichkeit den Forschern vorher entgangen war. Im Vorhergehenden haben wir schon einen hierher gehörenden Fall gestreift: wir erwähnten, daß Forbes, Halverson und Schulz (1188) die Azidosis durch Dikalziumphosphat stärker, durch Kalziumkarbonat schwächer werden sahen. An sich ist das nichts Sonderbares, denn das Dikalziumphosphat $CaHPO_4$ ist ja ein drittelsaures Salz. Das Sonderbare erscheint erst, wenn man weiß, daß hier nur ein Spezialfall einer allgemeinen Regel vorliegt: mit Ausnahme der Karbonate und des Trikalziumphosphates verursachen alle unorganischen Kalziumsalze eine Ansäuerung des Organismus! Röse (185, 186, 187, 413, 620) hat so wiederholt bei erwachsenen Menschen die Ansäuerung sowohl durch Chlorkalzium als durch Kalziumsulfat festgestellt und Erich Müllers Assistentin Fuhge (863) fand bei der Nachprüfung meiner Angaben bei Kindern dasselbe Resultat.

Erklärt wird dies sonderbare und von der Regel abweichende Verhalten durch eine schon sehr alte Beobachtung: so hat z. B. Ernst Lehmann (4, 15) darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Darreichung von Kalksalzen der

Kalkgehalt im Harn nur sehr wenig ansteigt. Noch viel früher hatte schon Riesell (1) nachgewiesen, daß bei Darreichung von Kalksalzen die Phosphorsäuremenge im Harn vermindert wird, welche Beobachtung von Schetelig (2) und allen späteren Forschern bestätigt wurde. Noorden (14) und seine Schüler Strauß (19, 20) und Herxheimer (21) fanden aber, daß die Darreichung kohlensauren Kalkes den Harn weniger sauer macht und daß die Verminderung der Harnphosphorsäure auf der Ausscheidung von Trikalziumphosphat im Darm beruhe, wobei sie allerdings irrtümlich annahmen, daß der Kalk schon im Laufe der Verdauung sich im Darme mit Phosphorsäure vereinigt. Schon sie haben jedoch auch erkannt, daß wenigstens ein Teil des Kalkphosphates durch die Dickdarmschleimhaut abgesondert werden müsse. Herxheimer hat auch erkannt, daß die gesamte Phosphorsäureausscheidung durch die Kalkzufuhr kaum verändert wird: es wird also durch die Kalksalze ein Teil der Phosphorsäure, der sonst durch die Nieren ausgeschieden worden wäre, nach dem Dickdarm gelenkt! Meine eigenen Versuche haben ebenso ergeben, daß der größte Teil des Kalkes als Trikalziumphosphat durch den Darm ausgeschieden wird (94, 244).

Im Harn wäre die Phosphorsäure aber als Dinatriumphosphat, nach Ansicht vieler sogar teilweise als Mononatriumphosphat, ausgeschieden worden, und wir können diese sämtlichen Verhältnisse dann durch folgende Gleichungen darstellen:

1. $3CaCl_2 + 2NaH_2PO_4 = Ca_3(PO_4)_2 + 2NaCl + 4HCl$; und
2. $3CaCl_2 + 2Na_2HPO_4 = Ca_3(PO_4)_2 + 4NaCl + 2HCl$.

Davon erscheint das Trikalziumphosphat im Kot und das Kochsalz im Harn; die freie Salzsäure ist ja im lebenden Organismus undenkbar, sie setzt sich sofort mit Dinatriumphosphat um:

3. $2HCl + 2Na_2HPO_4 = 2NaCl + 2NaH_2PO_4$,

und als Schlußresultat erhalten wir eine Steigerung der Harnazidität durch das neutrale Salz!

Die Darreichung wirkt aber schon vorher im Organismus als eine Übersäuerung, denn Fuhge (l. c.) wie früher ich selbst fand bei der Verabreichung von Chlorkalzium eine gesteigerte Ammoniakproduktion.

Dies ist jedoch nur die eine Seite des Paradoxons! Die zweite klingt fast noch toller: durch starke Gaben von Chlorkalzium entstehen schwere Kalkverluste, die zu Osteoporosis und Knochenerweichung der Versuchstiere führen können! So fand Étienne (220; zusammen mit Fritsch 93), daß Chlorkalzium wohl anfangs einen Kalkansatz bewirkt, bei längerer Darreichung oder bei Darreichung zusammen mit Adrenalin oder Jodkalium sofort schwere Kalkverluste

herbeiführte, die bis zur Deformation der Knochen gingen. Zu ähnlichen Resultaten ist man neuerdings auch hier in Deutschland gekommen. Die Erklärung ist schon gegeben: durch das Chlorkalzium wird eine Übersäuerung des Organismus verursacht, die schließlich eine derartige Basenverarmung herbeiführt, daß auch die letzte Basenreserve des Körpers, eben das Knochensystem, angegriffen und aufgelöst wird, damit die Säuren durch die darin enthaltenen Karbonate abgesättigt werden können!

Die Grundursache ist also die Ablenkung der Phosphorsäure von den Nieren nach dem Darm und die dadurch bewirkte Umwandlung des Dinatriumphosphates in Monosalz. Demgemäß müssen alle Kalksalze in derselben Weise wirken, die im Organismus unverbrennbare Säuren enthalten wie die Kalksalze der aromatischen Säuren. In gewisser Hinsicht bildet aber die Schwefelsäure eine Ausnahme, denn der Organismus kann sich des Schwefels nicht nur in Form von Schwefelsäure, sondern auch, wenigstens zum Teil, als Esterschwefelsäuren, die nur halb soviel Basen zur Absättigung verlangen, oder als nichtsaure Verbindungen entledigen. Tatsächlich wird nach Röses Versuchen der Harn nicht so sauer durch Darreichung von Gips als bei Chlorkalziumgaben. Eine besondere Ausnahme bildet das Karbonat, dessen Säure frei in Gasform durch die Lungen entfernt wird, also zur Ausfuhr keiner Basen bedarf. In derselben Weise wirken auch die Kalksalze der verbrennbaren organischen Säuren, deren Endprodukt eben wieder Kohlensäure ist. In beiden Fällen steht dann der ganze Kalkgehalt des Salzes als Base zur Verfügung des Organismus.

Gewiß, auch der kohlensaure Kalk geht unter dem Einflusse der Magensalzsäure in Chlorkalzium über. Dabei aber wird dem Körper keine neue Salzsäure zugeführt, vielmehr wird ja im Körper bei der Entstehung der Magensalzsäure stets eine äquivalente Basenmenge frei, die bei der Ausfuhr des Kalkes als Trikalziumphosphat die wieder frei werdende Salzsäure wieder absättigen kann, so daß der ganze Basengehalt des Karbonates doch dem Organismus zugute kommt.

Auch den unorganischen Magnesiasalzen kommen diese Eigentümlichkeiten zu, jedoch bei weitem nicht so scharf ausgeprägt wie bei den Kalksalzen; es mag dies wohl daher kommen, daß die Magnesiasalze im allgemeinen viel leichter löslich sind, ihre Ausfuhrmöglichkeit dadurch größer wird, während andererseits das unlösliche Magnesiasalz, das „Tripelphosphat" $Mg(NH_4)PO_4$, nur unter abnormen Verhältnissen in größerer Menge im Kot erscheint.

### 6. Darreichung von Basen als Mittel gegen Azidosis.

Der kohlensaure Kalk wirkt also im Tierkörper als freie Base in der Hinsicht, daß dadurch Säuren abgesättigt werden können und derart die Azidosis

vermindert werden kann. In derselben Weise würden selbstverständlich alle unorganischen Basen in freiem Zustande wirken, vorausgesetzt, daß sie vom Organismus in löslicher Form aufgenommen werden können. Die freien Basen haben aber ebenso wie die freien Säuren sogar noch weit mehr als diese die unangenehme Eigenschaft, ätzend, also auf die organische Substanz auflösend, zu wirken und können deshalb nur in außerordentlicher Verdünnung vom Organismus ohne Schaden vertragen werden. Die Karbonate der Alkalien wirken schon weniger, aber doch immer noch unangenehm ätzend, während der kohlensaure Kalk als solcher unlöslich und ungefährlich ist. Tatsächlich kann man von kohlensaurem Kalk längere Zeit hindurch sehr große Gaben ohne irgendwelche unangenehmen Nebenwirkungen verabreichen, was bei den anderen Karbonaten unmöglich ist.

Selbstverständlich kann man die löslichen Basen auch in Form ihrer weniger ätzend wirkenden organisch-sauren Salze bei der Anreicherung des Organismus an Basen benutzen. Dabei werden besonders die Laktate und Zitrate benutzt, die weniger übelschmeckend sind als die Azetate oder Formiate, und auch Kalk wird viel in der Humanmedizin, besonders dank der eifrigen Propaganda von Oskar Loew, als Laktat verordnet. Besonders empfiehlt sich der Gebrauch von dem Laktat bei Magenkranken, die an Salzsäuremangel im Magensaft leiden, weil durch das Laktat keine Veränderung im Salzsäuregehalte des Magensaftes eintritt. Als Laktate oder Citrate werden auch die Basen beim Tierversuche gewöhnlich verabreicht, sei es um die Folgen einer säurereichen Ernährung aufzuheben oder um als Zulage ein an sich ungenügendes Futter zu vervollständigen (8, 407, 449, 515, 527, 568, 612, 615, 681, 682, 691, 962, 985, 1100, 1128 usw.).

Es muß jedoch nochmals ausdrücklich betont werden, daß man wohl für kurze Zeit das Auftreten der Azidosis infolge säurereicher Ernährung durch Zulage einer Base verhindern kann, daß aber eine derartige einseitige Zulage in der Länge nicht guttut. Der Körper braucht nicht nur eine Base, sondern alle, und wenn man Dauererfolge erzielen will, muß das Futter eben alles enthalten, was für die Ernährung und das Leben notwendig ist. Selbst überreichlichste Darreichung einer Base hilft da nicht, denn in dem Mineralstoffwechsel sind die einzelnen Stoffe von allen den anderen abhängig. Aus der Humanmedizin wissen wir, daß wir auch durch hundertgrammweise Darreichung von Natriumbikarbonat den schließlichen Tod des Diabetikers im Koma, also in Säureerstickung, nicht verhindern können. Dagegen habe ich selbst in solchen Fällen, wo die Bikarbonatdarreichung nicht mehr half, das schon einsetzende Koma durch Verabreichung eines vollständigen Mineralstoffgemisches immer noch heben können.

### 7. Bindungsform und Wirkungsweise der Mineralstoffe.

Daraus erklärt sich zum Teil, daß die eiweißfreie Milch nach Osborne (648) immer noch als Basenträger weitaus am besten wirkt. Allerdings muß diese Erklärung wohl noch in einem Punkte dahin ergänzt werden, daß die unorganischen Stoffe in der proteinfreien Milch auch noch in einer solchen Form vorhanden sind, daß sie besser wirken können.

Die Salze der künstlichen Nährsalzgemenge sind alle in leicht ionisierbarer Form vorhanden. Als solche werden sie aber im Organismus als lästige Fremdkörper empfunden, da sie den osmotischen Druck sehr rasch bis ins Unerträgliche steigern. Dementsprechend werden sie auch so schnell wie möglich vom Organismus wieder abgeschoben: manche Mineralsalze finden sich schon nach zehn Minuten in den ersten Spuren im Harn wieder und im allgemeinen ist ihre Wiederausfuhr in der Hauptsache schon nach 24 Stunden beendet. Dabei erfolgt die Ausscheidung allerdings nicht in striktem Verhältnis zur Blutkonzentration der Stoffe, sondern geschieht adiabatisch, weshalb die Ausscheidung der letzten Spuren oft sehr lange Zeit verlangt. Ich erinnere daran, daß die Ausfuhr der letzten Spuren von eingeführten Kalk- oder Phosphorsalzen erst nach etwa 5—6 Tagen beendet ist. Die Stoffe stehen also in stärkerer Konzentration dem Organismus nur ganz kurze Zeit zur Verfügung, wenn sie auch als Spuren noch längere Zeit im Körper verweilen. Ihre Wirkungszeit im Körper ist sehr beschränkt, was am besten durch die Reaktion des Harns erwiesen wird: wenn man bei säurereicher Nahrung den Säureüberschuß durch Zufuhr unorganischer Basen in Salzform abzusättigen sucht, wird der Harn schnell alkalisch gegen Lakmus. In der Nacht aber, in der Zeit des Großreinemachens im Organismus nach des Tages Anstrengungen, stehen dem Körper infolge der raschen Ausscheidung der ionisierten Salze nicht genügend Basen zur Verfügung, und die Folge ist, daß der Morgenharn, der ja die Stoffwechselprodukte der Nacht enthält, trotz allem doch sauer reagiert und bei verschwindend geringem Harnsäurelösungsvermögen reich an Harnsäure ist. Anders ausgedrückt: bei einer Basenversorgung durch unorganische Salze werden die Basen so schnell wieder ausgeführt, daß zur Zeit des größten Basenverbrauchs der Organismus doch an Basenarmut leidet.

Anders liegen die Verhältnisse in den natürlichen Nahrungsmitteln. In diesen sind die unorganischen Basen wenigstens teilweise in fester organischer Bindung, in maskierter Form vorhanden, daß wir sie zum Teil erst nach der Zerstörung der organischen Substanz nachweisen können. Diese Bindungsweise übersteht sogar teilweise die zersetzenden Einflüsse der Verdauung, wie ich z. B. bei Milch nachgewiesen habe (69, 70). In dieser Form belästigen sie den Organismus nicht und können so lange im Körper verweilen, bis durch

den Abbau der organischen Substanz die Basen wieder in ionisationsfähigen Zustand gebracht werden. Wenn man deshalb den Organismus durch basenreiche Nahrungsmittel basenreich macht, dauert es nicht lange, bevor auch der Morgenurin gegen Lakmus alkalisch reagiert, wobei der Harnsäuregehalt des Harnes immer mehr bis auf ein für die betreffende Nahrung charakteristisches Minimum absinkt, während gleichzeitig die Ausfuhrmöglichkeit, d. h. das Lösungsvermögen des Harnes für Harnsäure, ein Maximum wird. Die Wirkung der Basen in den natürlichen Nährsalzgemischen erstreckt sich eben nicht wie bei den rein unorganischen Salzen nur etwa auf 1—2 Stunden nach der Einnahme, sie sind vielmehr durch eine Dauerwirkung ausgezeichnet und sind stets zur Hand, wenn der Organismus ihrer bedarf. Als schnell wirkende Mittel haben sich bei meinen Versuchen besonders Kartoffelkochwasser, Gemüsebrühe oder proteinfreie Milch erwiesen.

Hieraus erklärt sich vielleicht auch, daß die üblen Folgen einer Azidosis, vor allem die Abmagerung, oder umgekehrt das Ödem durch sehr reichliche Zufuhr von Eiweiß in Form von Fleisch wenigstens temporär gehoben werden können. Durch die großen überschüssigen Eiweißmengen entstehen reichliche Mengen Ammoniak, womit die gleichzeitig eingeführten Säurebildner zwecks Ausfuhr abgesättigt werden können. Die unorganischen Basen aus dem Fleisch, die noch immer teilweise in mehr oder minder komplexer Bindung vorhanden sind, bekommen dadurch eine Unterstützung, eine Schutzfrist, werden nicht sofort ausgeführt und können wenigstens teilweise dort zur Verfügung gestellt werden, wo ihre Anwesenheit unumgänglich notwendig ist (vgl. z. B. Emmet 346).

### 8. Abhängigkeit der Mineralstoffe voneinander.

Will oder muß man z. B. bei den Komplettinversuchen sich der reinen Salzmischungen bedienen, muß man zum mindesten aber stets bedenken, daß bei langandauernden Versuchen die Wirkung dieser Gemische nicht nur vom zugeführten Basenüberschusse abhängt. Vielmehr tritt auch hier das Minimumgesetz voll und ganz in Kraft: die schließliche Dauerwirkung wird durch die relativ in geringster Menge vorhandene Substanz bestimmt. Auf diese Tatsache können wir nicht eindringlich genug hinweisen: wir haben nicht nur mit einem Minimalbedarf an Mineralstoffen überhaupt, sondern auch mit einem Minimalbedarf an den einzelnen Mineralstoffen zu rechnen (Osborne und Mendel 225, 719, 837; McCollum und Simmonds 664, 1026; Barr 1055; Hess 1055; Külz 840; Grabley 971).

In dem Falle aber müssen wir noch einen Punkt hervorheben, der bisher von allen Experimentatoren vollständig übersehen worden ist: wenn eine derartige Salzmischung sich bei einem Nahrungsmittel oder bei einer Diätform

als vorteilhaft herausgestellt hat, ist damit durchaus nicht gesagt, daß sie ein unfehlbares Universalmittel darstellt, das jetzt ohne weiteres auch bei allen anderen Ernährungsformen die gleichen guten Dienste tun wird. Enthält z. B. ein zweites Nahrungsmittel einen größeren Säureüberschuß als das ursprüngliche, muß man natürlicherweise dem begegnen, indem man einfach mehr von dem Salzgemisch verabreicht. Ist aber diese Säureanreicherung einseitig, z. B. durch zu hohen Phosphorsäuregehalt der Nahrung, hervorgerufen, so genügt zur Erzielung einer optimalen Wirkung nicht einfach eine Erhöhung der Salzgabe im allgemeinen. Die Phosphorsäure wird in diesem Falle einen weit größeren Prozentsatz des zugeführten Kalkes zu ihrer Ausfuhr durch den Darm erfordern, wodurch die für die sonstigen Bedürfnisse des Organismus verfügbare Kalkmenge unverhältnismäßig verringert wird. Außerdem aber wird das Verhältnis zwischen der verfügbaren Kalkmenge und der Magnesia bzw. den Alkalien andererseits dadurch zum Nachteil des Kalkes verringert. Man müßte also in einem solchen Falle nicht nur die Gabe der gesamten Salzmischung erhöhen, sondern müßte auch diesen veränderten Verhältnissen durch eine besondere Erhöhung der Kalkgabe Rechnung tragen.

In anderen Fällen kann die Schwefelmenge in einer oder anderen Hinsicht unvorteilhaft verändert sein, die Natronmenge, die Eisen- oder Mangangabe zu gering werden oder die Chlormenge zu hoch ausfallen usw. Kurz und gut, nirgends kann man weniger als bei dem Mineralstoffwechsel generalisieren. Stets muß die genaue Analyse der dargereichten Nahrung die Grundlage sein, aus der sich dann die Salzzulage berechnet. Wir werden gleich nochmals auf diesen Punkt zurückkommen.

### 9. Verwertbarkeit des Kalkes in verschiedenen Formen der Darreichung.

Mit dem Vorstehenden hängt eine Spezialfrage eng zusammen: die Ausnutzbarkeit der Mineralstoffe in den verschiedenen Nahrungsmitteln. Was die Basen betrifft, ist diese Frage bisher nur für den Kalk näher nachgeprüft worden. McClugage und Mendel (748) wollen gefunden haben, daß der Hund den Kalk in der Milch besser als den in Karotten oder Spinat verwertet. Zu demselben Resultat kommt auch Rose (1019, 684) bei Menschen: die Ausnutzung des Kalkes aus den Mohrrüben sei wesentlich schlechter als aus der Milch. Ein genaues Studium dieser Arbeiten läßt aber das Urteil wesentlich anders ausfallen. Beim Hunde haben wir zunächst zu bemerken, daß er als Fleischfresser darauf eingestellt ist, eiweißreiche Substanzen aus dem Tierreich überhaupt besser als Vegetabilien zu verdauen: sein Darmkanal ist für die Pflanzenkost zu kurz. Zum mindesten hätte der Hund zuerst durch eine Vorperiode an das Vertragen der vegetabilen Kost gewöhnt werden müssen. Denn

daß infolge Durchfalles bei Spinat- oder Mohrrübenfütterung große Kalkverluste entstehen müssen, sobald der Hund an diese Nahrungsmittel nicht gewöhnt ist, ist ja selbstverständlich, ganz besonders wenn man berücksichtigt, daß zur Darreichung derselben Kalkmengen nur eine Kleinigkeit Milch, aber große Mengen Spinat oder Mohrrüben nötig sind. Es ist der alte Fehler gemacht worden, der leider immer wieder in der Ernährungsphysiologie zurückkehrt, indem die Verfasser „verdaut" mit „ausnutzbar" gleichsetzen. Wir haben doch im Laufe der Ernährung drei ganz verschiedene und teilweise voneinander unabhängige Vorgänge zu unterscheiden: die Verdauung, die Resorption und die Assimilation; nur wenn die letztere schlecht ist, darf man einen Stoff als schlecht ausnutzbar bezeichnen. Hätten die Verfasser gesagt, Spinat und Karotten seien schlechte Kalklieferanten für den Hund, hätten sie ganz recht gehabt, aber ihre Versuche haben über die Ausnutzbarkeit des Kalkes nichts besagt: daß ein Stoff an und für sich von einem Tier, das auf dessen Verdauung gar nicht eingestellt ist, schlecht vertragen wird, besagt noch lange nicht, daß die verdauten Anteile dieses Stoffes schlecht assimiliert werden.

Rose dagegen bestimmte bei vier gesunden Menschen die Kalziumbilanz bei einer Diät, die etwa dem Mindestbedarf an Kalk entsprach; die Versuche dauerten bei zwei Personen zwei, bei den anderen drei Wochen. In zwei Fällen wurde eine Vorperiode vorgeschaltet, wo der Kalkbedarf hauptsächlich durch Milch gedeckt wurde, während im Hauptversuch der Kalk durch täglich 400 g gekochte Karotten zugeführt wurde. Dieser Versuch ist so typisch für die kurzsichtige Art, in welcher bei Ernährungsversuchen die Schlußfolgerungen gezogen werden, daß ich mir nicht versagen kann, ganz kurz auf die Resultate einzugehen.

| Person: | Nahrung: | Ca-Zufuhr g: | % Ca aus Karotten: | Ansatz %: |
|---|---|---|---|---|
| E. D. B. | Milch | 0,383 | 0 | + 16 |
| E. D. B. | Karotten | 0,315 | 55 | + 17 |
| R. S. E. | Milch | 0,383 | 0 | + 23 |
| R. S. E. | Karotten | 0,315 | 55 | — 7 |
| E. H. | „ | 0,261 | 84 | + 4 |
| E. W. | „ | 0,297 | 82 | + 27 |

Bei der ersten Person ist also der Kalk aus den Karotten mindestens ebensogut wie der aus der Milch ausgenutzt worden, während bei der zweiten Person die Karotten ein Defizit ergeben haben. Dabei war aber die Kalkretention während der Milchperiode im zweiten Falle 50% größer als im ersten. Dies legt dann die Vermutung nahe, daß es sich im letzteren Falle gar nicht um eine Assimilation des Kalkes, sondern um eine einfache Kalkretention wäh-

rend der Milchperiode handelt. Jedem Forscher, der sich mit Versuchen über den Kalkstoffwechsel beschäftigt hat, ist es nun bekannt, daß der Kalk durchaus nicht momentan wieder ausgeschieden wird, daß die Ausscheidung einer zugeführten Kalkmenge mindestens 5—6 Tage nach dem Aussetzen der Darreichung andauert. Zur Prüfung derartiger Fragen muß man deshalb eine gewisse Standardkost wählen, bestimmt in einer Vorperiode bei dieser Kost die Ausnutzung des betreffenden Stoffes, fügt in der folgenden Hauptperiode die zu prüfende Substanz zu der Standardkost hinzu und bestimmt endlich in einer Nachperiode nach Weglassung dieser Substanz die Nachausscheidung. Nur so kann man darauf rechnen, vor Überraschungen durch verschleppte Ausscheidung einigermaßen sicher zu gehen. Diese einfache Vorsichtsmaßregel ist in den Versuchen von Rose unterlassen worden, und es ist deshalb höchstwahrscheinlich, daß die starke positive Bilanz während des Milchversuches zum Teil eben auf eine solche Verzögerung der Ausscheidung zurückzuführen sein wird und daß die retinierten Kalkmengen dann in der Nachperiode, hier in der Karottenperiode, ausgeschwemmt worden sind, wodurch die Bilanz in dieser Zeit zum Nachteil des Karottenkalkes gefälscht worden ist. Die Versuche E. D. B. und R. S. E., die einen Vergleich mit der Milch gestatten, geben also keine Berechtigung, irgendeinen Unterschied in der Ausnutzung des Kalkes bei Milch oder Karotten anzunehmen. Im dritten und vierten Versuche ist kein Milchversuch durchgeführt worden, sie gestatten also auch keinen direkten Vergleich. Außerdem zeigen diese Versuche derartige Unregelmäßigkeiten, daß die Genauigkeit der Resultate bezweifelt werden muß. Bei E. H. beträgt der Ansatz nur 4%, während bei E. W. 27% erreicht wurden, obgleich hier 14% weniger Kalk dargereicht wurde! Das Schlußresultat der Untersuchung wird also bei strenger Prüfung: in zwei Fällen war die Ausnutzung des vegetabilischen Kalkes gleich groß oder 70% größer als die des Milchkalkes, also gerade das Gegenteil von dem, was der Verfasser behauptet hat! In den beiden anderen Versuchen war die Ausnutzung umgekehrt schlechter beim vegetabilischen Kalke. Also dürfte wahrscheinlich der Kalk in beiden Nahrungsmitteln gleiche biologische Wertigkeit besessen haben.

Wir können nach allem, was wir sonst aus den Beobachtungen der Mediziner wissen, annehmen, daß die unorganischen Basen stets ausnutzbar sind, wenn sie nur in solcher Form vorliegen, daß sie überhaupt vom Organismus aufgenommen werden können.

### 10. Einfluß der Oxydation auf die biologische Wertigkeit der Säurebildner.

Auch wenn uns die genaue Analyse gesagt hat, welche Mineralstoffe und in welcher Menge sie in der Nahrung vorhanden sind, also was zur Komplet-

tierung noch nötig sein wird, sind die Schwierigkeiten noch keineswegs alle behoben. Bei der Analyse bestimmen wir nur den gesamten Gehalt an Phosphor und Schwefel usw. Dabei kann es sehr wohl vorkommen, daß die eine oder andere unorganische Substanz das eine Mal überwiegend in oxydierter, also unorganischer Form vorhanden ist, das andere Mal sich mehr in Form komplexer organischer Verbindungen befindet und dabei wiederum einmal in Form leichter oxydierbarer, ein anderes Mal in Form schwer verbrennbarer Verbindungen vertreten ist. Jedesmal wird der Einfluß auf den Mineralstoffbedarf ein anderer sein. Wollte man also den Bedarf eines Tieres an irgendeinem Mineralstoff bestimmen, müßten erst vorbereitende Versuche gemacht werden, die zu zeigen haben, daß die gewählte Mineralstoffgabe bei sonst kompletter Nahrung auch wirklich geeignet ist, und erst wenn dieser Versuch zur Zufriedenheit ausgefallen ist, kann man in den eigentlichen Versuch eintreten. Noch komplizierter werden die Verhältnisse dadurch, daß der Mineralstoffbedarf der verschiedenen Tierarten an sich verschieden ist und außerdem durch Wachstumsverhältnisse und andere derartige physiologische Nebenumstände (Zeugung, Menstruation, Trächtigkeit, Säugen usw.) weitgehend weiter verändert wird.

Besonders bei Phosphor und Schwefel haben wir nicht nur die absolute Menge in der Nahrung, sondern auch die verschiedenen Bindungsformen dieser Stoffe zu berücksichtigen. Von den Bindungsformen des Schwefels wissen wir überhaupt sehr wenig, und jeder Beitrag zu unseren Kenntnissen in dieser Hinsicht könnte nur freudig begrüßt werden. Außer den rein unorganischen Formen kennen wir den Schwefel in dem Organismus nur in Form von Cystein oder dessen „Anhydrid" Cystin, obgleich es gar keinem Zweifel unterliegt, daß schon in dem „Neutralschwefel" des Harnes eine Menge Bindungsformen vorliegen. Nach einer privaten Mitteilung soll es zwar Hopkins in letzter Zeit gelungen sein, eine Anzahl neuer schwefelhaltiger organischer Substanzen zu isolieren, die die Bedeutung des unoxydierten, organisch gebundenen Schwefels noch mehr hervorheben werden, doch ist noch nichts in der Literatur davon bekanntgeworden.

Wir haben schon betont, daß die besondere Bedeutung der beiden Sulfide für den tierischen Organismus sich daraus ergibt, daß wenigstens das Cystin lebensnotwendig ist, im Organismus aber nicht synthetisiert werden kann. Wenn Osborne und Mendel in einer Arbeit (719) behaupten, die Mineralstoffe brauchen in der Nahrung nur in unorganischer Form vorhanden zu sein, setzen sie sich also in Widerspruch zu ihren eigenen Arbeiten, denn wir haben schon im ersten Kapitel gesehen, daß auch diese Forscher in vielen Versuchen haben konstatieren müssen, daß ein Wachstum oder auch nur ein Beharren ohne die Zufuhr von fertig gebildetem Cystin unmöglich ist. Hirschstein (259)

macht auf Grund seiner Versuche darauf aufmerksam, daß verschiedene Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten eben durch die Zufuhr von Cystin zum mindesten gebessert werden können, wenn in der Nahrung daran Mangel herrscht. Auch Florence (1156) macht eindringlich auf dieselbe Tatsache aufmerksam, allerdings ohne seine Behauptung anders als durch die logische Überlegung stützen zu können.

Wenn also über die Notwendigkeit der Anwesenheit von organisch gebundenem Schwefel in der Nahrung volle Übereinstimmung herrscht, ist dies bei weitem nicht beim Phosphor der Fall. Daß aus organischem Phosphormaterial der Bedarf des Organismus an unorganischem Phosphor in oxydierter Form gedeckt werden kann (Lipschütz 119, Heubner 460, Grosser 288), ist ja nichts Merkwürdiges, wenn wir bedenken, daß bei Abbau der organischen Substanzen im Organismus der Phosphor zu Phosphorsäure verbrannt wird.

Daß weiter der wachsende Organismus zum Aufbau seines Knochensystems auch rein unorganische Phosphate verwenden kann, ist jedem Tierzüchter bekannt und durch Tereg und Arnold (6) für wachsende Hunde experimentell bewiesen worden. Neuerdings haben auch Schloss und Herbst in einer größeren Anzahl Untersuchungen die Richtigkeit des Satzes für den wachsenden Menschen erwiesen.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn wir die Frage aufwerfen, ob der tierische Organismus auch organische Phosphorverbindungen aus unorganischen aufbauen kann. Dabei begehen die meisten Physiologen einen Fehler, indem sie zwischen den salz- oder esterartigen Verbindungen, den sog. gemischtorganischen Verbindungen und solchen, in welchen der Phosphor als konstituierender Bestandteil eines organischen Komplexes eingeht, keinen Unterschied machen. Und doch ist der chemische Unterschied ganz gewaltig. In dem ersteren Falle haben wir nur mit dem Zustandekommen einer Sauerstoff- (Ester-) oder Aminobindung (Salz) zu tun, in welche Substanzen die Oxyde des Phosphors immer noch durchaus ihre unorganische Natur behalten haben. Es gibt sich dies darin zu erkennen, daß schon bei der einfachen Hydrolyse oder bei doppelten Umsetzungen sofort der unorganische Komponent frei und analytisch nachweisbar wird. Und daß diese Bindung einfach durch Abspaltung von Wasser oder Ammoniak leicht im Tierorganismus vor sich geht, darüber haben wir unendlich viele Beweise.

Von diesen im Organismus ebenso leicht entstehenden wie vergehenden organischen Phosphaten, also salzartigen Verbindungen, sind diejenigen Stoffe prinzipiell zu trennen, in welchen sich der Phosphor nicht oder nur sehr unvollständig oxydiert als integrierender Bestandteil eines rein organischen Komplexes befindet, wie wir das Element wohl wenigstens teilweise in den Nukleoproteiden vorfinden. Beim Aufbau solcher Verbindungen müssen die in der

Natur vorkommenden unorganischen Phosphate erst reduziert, also hydrogenisiert werden, und die Bindungsart des Phosphors in solchen Stoffen ist nachher eine so innige, daß wir erst nach vorangegangener Zerstörung des organischen Komplexes durch Oxydation das Element nachweisen können. Wir kennen aber, wenigstens bei den höher organisierten Tieren, nicht ein einziges Beispiel einer wirklichen Reduktion, und die Unfähigkeit des tierischen Organismus zu dieser Reaktion ist wahrscheinlich gerade die Ursache, weshalb die höheren Tiere Kohlenstoffketten nicht synthetisieren können.

Wenn deshalb Fingerling (199) fand, daß Hühner auch bei einer an organischem Phosphor sehr armen Diät unentwegt Eier legten, deren Lezithingehalt vollkommen normal war, so wird damit eben nur die altbekannte Tatsache aufs neue erwiesen, daß der Tierkörper Phosphorsäure verestern kann, aber der Versuch besagt tatsächlich gar nichts über die Möglichkeit einer Synthese wirklich organischer Phosphorverbindungen.

Die Frage hat schon unendlich viele Forscher beschäftigt, die fast alle zu dem Resultate gekommen sind, daß eine derartige Synthese im Tierkörper unmöglich sei. Gegen die älteren Versuche von Steinitz (27), Zadik (29), Leipziger (30), Ehrlich (32) und anderen kann man aber den Einwand erheben, daß es diesen Forschern nicht gelungen war, eine von organischem Phosphor freie Nahrung zu erzielen oder daß ihre Versuche zu kurz waren. Der negative Ausfall ihrer Versuche hat also keine Beweiskraft. Gegen andere, wie die Versuche von Gregersen (143), muß man anführen, daß die Versuchsdauer geradezu lächerlich kurz war und daß trotzdem nicht die einfachste Vorsichtsmaßregel zur Verhütung von Irrtümern durch Nachausscheidung, eine Beobachtung der Nachausscheidung in der Nachperiode gar nicht versucht worden ist. Dasselbe gilt auch für den Selbstversuch von Holsti (116), und der positive Ausfall dieser beiden Versuche kann deshalb einfach als ein offenbarer Versuchsfehler gedeutet werden.

Für die Entscheidung dieser Frage anscheinend beweisend sind nur vier Versuche. Zunächst hat Paton (31) nachgewiesen, daß bei dem Lachs während der Wanderung zum Laichplatz, wobei die Hoden bzw. die Eierstöcke riesig anwachsen, der Gehalt der reifen Geschlechtsorgane an Phosphor so ziemlich in demselben Maße vergrößert worden ist, wie in der Muskulatur der Phosphorgehalt zurückgegangen ist. In der Muskulatur haben wir aber eine gemischtorganische Bindung des Phosphors, während in den Eierstöcken und im Sperma Nukleoproteide vorliegen, die also aus unorganischem Phosphor entstanden sein müßten. Die Beweiskraft von Patons Versuch basiert jedoch auf der alten Annahme, daß die Lachse während ihrer ganzen Flußreise keine Nahrung zu sich nehmen. Diese Annahme ist aber von Pütter (87) als unrichtig erwiesen worden: während der Flußwanderung leben die Lachse wohl weniger

als sonst vom Fischraub, dafür aber vom Plankton, und damit fällt die Beweiskraft der Patonschen Untersuchungen fort.

Mc Collum (95) hat mit wachsenden Ratten Versuche bei äußerst phosphorarmer Nahrung unternommen. Die Ratten wuchsen zwar bei dieser Nahrung ziemlich normal weiter, nahmen aber trotzdem in Gewicht ab, weshalb die Annahme des Verfassers, die Ratten brauchten keinen organischen Phosphor für ihr Wachstum, etwas voreilig erscheint.

Versuche, die Hart, McCollum und Fuller (86) mit Schweinen bei einer an organischem Phosphor sehr armen Nahrung angestellt haben, wobei ein weiteres Wachstum der Versuchstiere erzielt wurde, leiden an einem ähnlichen Übelstande: beim Töten der Tiere zeigte es sich, daß das ganze Knochensystem der Schweine nur etwa ein Fünftel so stark entwickelt war, wie es bei gewöhnlicher Fütterung zu sein pflegte. Da die Versuche außerdem nicht bis zur Geschlechtsreife durchgeführt wurden, können sie nicht als beweiskräftig angesehen werden.

Es bleibt dann nur noch der schon oben erwähnte Versuch von Osborne, Mendel, Ferry und Wakeman (719) mit Ratten. Aber bei diesen Versuchen war die Nahrung doch nicht frei von organisch gebundenem Phosphor, und da aus den Versuchen anderer Verfasser (119, 199, 460) unzweifelhaft hervorgeht, daß der Bedarf an organischem Phosphor im Verhältnis zu dem an Gesamtphosphor nur äußerst gering ist, verliert auch dieser letzte Versuch seine Beweiskraft. Man muß bedenken, daß selbst das am leichtesten in reiner Form darstellbare Eiweiß, das Edestin, niemals phosphorfrei ist, wenn die amerikanischen Forscher auch so behaupten. Ich habe aus Veranlassung dieser Versuche eine Anzahl Edestine des Handels genau untersucht und sie samt und sonders, teilweise sogar beträchtlich, phosphorhaltig gefunden. Selbst das auf besondere Aufforderung hergestellte reinste Edestinpräparat von Merck enthielt noch 0,0681% P (als $P_2O_5$ berechnet), und die Fabrik erklärte sich auf Befragen außerstande, ein noch reineres Präparat zu liefern. Meine eigenen Versuche zur Herstellung eines phosphorfreien Edestins versagten ebenfalls. Wenn nun bei einem reinen kristallisierbaren Eiweiß der Phosphorgehalt immer noch so hoch ist, kann man mit Fug erwarten, daß die anderen, gewöhnlich bei Ernährungsversuchen gebrauchten Eiweißarten noch reicher an organischem Phosphor sein werden. Wenn also bei vielen Versuchen die Versuchsnahrung als frei oder fast frei von organischem Phosphor bezeichnet wird, kann man dies nur auf eine mangelhafte analytische Methodik zurückführen, sofern die Nahrung überhaupt wirklich analysiert worden ist und die Verfasser sich nicht einfach mit den Versicherungen der Fabrikanten begnügt haben.

Neuere sorgfältig angestellte Versuche von Rogozinski (120) und von Durlach (287) bei Hunden haben durchaus negative Resultate ergeben, aber

bei diesen Versuchen scheint auch Komplettinmangel und Basenmangel geherrscht zu haben.

Alle unsere bisherigen Erfahrungen scheinen also dahin zu zeigen, daß der Bedarf des Organismus an organischem Phosphor zwar sehr klein sein wird, daß aber eine Synthese wirklich organischer Phosphorverbindungen im höheren Tierkörper nicht möglich ist. Bei Versuchen über Komplettine muß also auch der Bedarf des Körpers an organisch gebundenem Phosphor berücksichtigt werden.

Kapitel III.

# Beriberi und andere Polyneuritide.

## 1. Ätiologie.

Die Beriberi ist bekanntlich zuerst für eine Infektionskrankheit gehalten worden, und noch 1911 machen sich die maßgebenden japanischen Gelehrten über andersdenkende europäische Gelehrte lustig, die die nächstliegenden Fakta übersähen und glauben könnten, da im fernen Europa etwas Genaueres über Beriberi herausstudieren zu können, was die japanischen Gelehrten nicht an Ort und Stelle sehen könnten (133, 134). Gewiß hatte diese Ätiologie auch viel Bestrickendes: ganz besonders wurde hervorgehoben, wie Beriberi oder, wie es in Japan heißt, Kakke früher im Innern von Japan ganz unbekannt gewesen sei, daß jedoch mit dem Ausbau des Eisenbahnnetzes die Krankheit sich in auffallender Weise rapid längs den von den Eisenbahnen berührten Strecken im Innern der Inseln ausbreitete. Die Hauptnahrung des japanischen Bauern sei dabei dieselbe wie früher geblieben: Reis. Wenn also nach europäischen Anschauungen der Reis die Ursache sein sollte, könnte dies höchstens indirekt der Fall sein, indem der Reis als Kulturboden für einen Infektionserreger in Betracht käme. Diese Anschauung gewann um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als sich in der zweiten Hälfte des Russisch-Japanischen Krieges herausstellte, daß auch der Ersatz des Reises durch Gerstengrütze nicht imstande war, Beriberi zu verhindern. Es gibt wohl auch heute noch manche Anhänger der Infektionstheorie, die sogar während des Krieges verschiedene anscheinende Stützen gewonnen hat. So meint Sprawson (1231), daß die Beriberi in Mesopotamien bei den britischen Truppen zweierlei Ursachen gehabt haben muß. Bei den indischen Schiffern an der Mündung des Schat el arab war die Krankheit eine echte Avitaminose, da die Leute als strenggläubige Mohammedaner europäische Nahrung verweigerten und nur von geschliffenem Reis lebten. Die eben dort arbeitenden Goanesen, die sich in europäischer Weise ernährten, verblieben gesund. Unter den chinesischen Handwerkern, die in Mesopotamien beschäftigt wurden, war Beriberi schon während des Transportes ausgebrochen, also als echte Avitaminose. Die Gesundheitsverhältnisse besserten sich aber nicht, als diese Arbeiter dann auf europäische Kost gesetzt wurden, und ebenso brachen

wiederholt Beriberiepidemien unter den europäischen Truppen, die in gewohnter Weise mit reichlich Fleisch ernährt wurden, zum Teil sehr heftig aus. Nach Ansicht Sprawsons läßt sich dies Verhalten nur dadurch erklären, daß die Krankheit bei der europäischen Kosthaltung durch Ansteckung entstanden sei, denn die reichlichen Fleischrationen müßten doch genügend Vitamin enthalten haben. Diese Anschauung bekam ein offizielles Gepräge, als auch der berühmte englische Gelehrte Hopkins auf der Aussprache über die Avitaminosen (1066) für solche Fälle eine Infektion nicht direkt als unwahrscheinlich bezeichnen wollte. Zu demselben Resultat auf demselben Grund kommt auch Marchoux (1155) hinsichtlich der Epidemie unter den anamitischen Soldaten in Angoulême.

Aber in diesen beiden Fällen wird die grundlegende Annahme der Verfasser, daß die Nahrung hinreichend viel Vitamin enthalten hätte, von anderen widerlegt. Wilcox (1025, 1066) und Hume und Chick (1066) sowie Wallis (1066) machen darauf aufmerksam, daß die Beriberiepidemien in Mesopotamien nur dann auftraten, als infolge von Störungen in der Zufuhr von Frischfleisch die Truppen auf den Genuß von Corned beef angewiesen waren, wozu als unterstützendes Moment hinzukam, daß das verabreichte Brot aus feinstem Weizenmehl, also sehr vitaminarm sei. In dem Fleisch sei das Vitamin bei der Sterilisation zerstört worden. (Diese letztere Erklärung mag ja zutreffen, aber es bietet ein eigenes Interesse zu sehen, wie bei der Entente ebenso wie bei uns die Gewinnsucht der Fabrikanten von Konserven unzähligen Menschen das Leben gekostet hat. Udo Klünder [1383] macht nämlich darauf aufmerksam, daß während des Krieges bei der Herstellung des Corned beef in Amerika das erste Kochwasser, in welchem sich bekanntlich die Vitamine anreichern, vom Fleisch getrennt und auf Fleischextrakt verarbeitet wurde! In dem schwachsauren Milieu des frischen Fleisches hätten sich sonst die Vitamine vielleicht bei dem Sterilisationsprozeß in genügender Menge erhalten.) Und bezüglich der Epidemie unter den Chinesen in Frankreich berichtet Leggate (1019), daß auch hier die Hauptnahrung aus weißem Reis bestand; zwar wurde Fleisch ein paarmal wöchentlich verabreicht, aber ebenfalls in Form von Büchsenfleisch.

Es waren aber so viele Fälle bekannt geworden, wo eine Intoxikation ausgeschlossen war, daß man notgedrungen nach anderen Ursachen suchen mußte. Vor allem mußte man die Tatsache mit in Rechnung setzen, daß die Krankheit nur bei Ernährung mit ganz enthülstem und poliertem Reis auftritt, während schon halbenthülster Reis, der noch mit der Samenhaut (Silberhäutchen) versehen ist, sogar imstande ist, die Krankheit zu heilen. Der erste Blick auf die Zusammensetzung des polierten Reises schien dann sofort unseren an den Voitschen Ernährungsdogmen gebundenen Ärzten die Ursache zu zeigen: Mangel an Eiweiß und Fett. Damit schienen auch die Erfahrungen von Cham-

berlain und Vedder (156) übereinzustimmen, wonach eine Unterernährung mit ungeschältem Reis oder sogar Hunger beriberiähnliche Symptome hervorbringen sollte, die genau wie bei echter Beriberi erst bei vorangegangenem Gewichtsverlust von mindestens 21% auftraten. Auch Eijkman (516) fand bei vollständiger Nahrungskarenz Polyneuritis bei Hühnern, die ebenso wie anders entstandene durch Vitamingaben geheilt wurden. Segawa (313) betrachtet aber die Unterernährung nur als ein sekundäres Symptom, die erst durch den allmählichen Widerwillen gegen die einseitige Ernährung zustande kommt (369). Damit steht allerdings die allbekannte Tatsache in striktestem Widerspruch, daß das Körpergewicht sofort nach Übergang zu der krankmachenden Ernährung schnell zu sinken beginnt, schon lange bevor ein Widerwillen gegen die Nahrung sich einstellt. Hierauf machte schon Hulshoff-Pol 1902 (38) aufmerksam, und seine Angaben sind von allen anderen Forschern bestätigt worden.

Schon viel früher hat Urbeanu (8) nachgewiesen, daß bei Ernährungspolyneuritis die P- und K-Bilanz der Tiere schon von Anfang an negativ wurde, und Chamberlain, Bloombergh und Kilbourn (145) machten darauf aufmerksam, daß alle Beriberi verursachenden Nahrungsmittel sehr arm an Phosphor und Kali seien. Vedder (314) bestätigt dies, ist aber der Ansicht, daß dieser Mangel allein den Ausbruch der Krankheit nicht erklären kann. Auch Durham (44) hatte schon nachgewiesen, daß die Stickstoffbilanz gleich von den ersten Symptomen der Krankheit an stark negativ wurde. Vollkommene Klarheit brachten erst die umfassenden Versuche von Schaumann (122, 361), der nachwies, daß schon bei Anfang der experimentellen Fütterung die Bilanz bei Stickstoff, Gesamtasche und vor allem Kalk und Phosphor stark negativ wurde und sich im Laufe der Krankheit immer mehr und mehr verschlechterte. Gegen die Auffassung von Beriberi als einer Unterernährungskrankheit im gewöhnlichen Sinne spricht auch, daß nach Aron und Hocson (149) sowie nach Bréaudat (172) Fleischzulagen wirkungslos waren. Nach Tasawa (336) erhält man sogar ein besonders reines Bild von Polyneuritis, wenn man zu poliertem Reis Eierklar oder ausgekochtes Fleisch gibt, und Lovelace (262) hat verschiedene Beriberifälle beobachtet, wo die Eiweißzufuhr selbst nach den jetzt veralteten Anschauungen sehr reichlich war. Edie, Evans, Moore, Simpson und Webster (220) fanden zwar, daß eine Zugabe von Kasein den Ausbruch der Krankheit etwas verzögerte, doch dürfte diese Beobachtung richtiger dahin gedeutet werden, daß das benutzte Handelspräparat nicht ganz vitaminfrei gewesen war.

In einer Hinsicht mögen die Verfasser wohl nicht ganz unrecht haben, die dem Reiseiweiß die Schuld an die Erkrankung zuschreiben wollen, denn Barr (1055) macht auf das Faktum aufmerksam, daß die experimentelle Polyneuritis

viel Ähnlichkeit mit den Erkrankungen bietet, die durch Verfütterung von einem z. B. durch Tryptophanmangel insuffizienten Eiweiß entstehen. Doch kann dieses nur ein unterstützendes Moment sein, denn sonst würde Eiweißzulage die Krankheit verhüten können, und das ist nicht der Fall, wie wir oben gesehen haben.

Bréaudat (172) fand auch eine Zulage von Fett oder von Kohlenhydraten unwirksam. Noch mehr, ein Zusatz von Butter beschleunigt bei beriberikranken Affen den Tod (1056). Dies eigenartige Resultat ist wohl teilweise darauf zurückzuführen, daß man mit der Zufuhr weiteren Brennmaterials den Körper vor eine neue Aufgabe stellt, die er in seinem schlechten Zustande nicht mehr bewältigen kann, wodurch die Azidosis verschlimmert wird. Außerdem aber haben meine eigenen Untersuchungen (306) gezeigt, daß die Fette einen nicht unbedeutenden Überschuß auch an unorganischen Säuren enthalten.

Wir haben ja schon erwähnt, daß die Azidosis jedenfalls in der Entwicklung der Krankheit eine große Rolle spielen muß; dadurch wird dann verständlich, weshalb auch eine Vergrößerung der Kohlenhydratgaben ebenfalls durchaus verschlimmernd wirken muß. Funk (335) betont dies ausdrücklich und kommt zu dem Resultat, daß den Vitaminen jedenfalls eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel zukommen muß. Nach Funk und v. Schönborn (376) findet man bei Tauben nach vitaminfreier Diät Hyperglykämie mit Schwinden des Leberglykogens; wurden die Kohlenhydrate aus der Kost weggelassen, verschwand das Leberglykogen vollständig, während bei dem Ersatz des Fettes durch Kohlenhydrate das Leberglykogen erhöht gefunden wurde. Zusatz von Hefevitamin bewirkt ganz allgemein Abnahme des Blutzuckers und Zunahme des Leberglykogens. Es ist jedoch fraglich, ob nicht hier eine sekundäre Wirkung vorliegt, da bei vitaminfreier Ernährung überhaupt die paremchymatösen Organe, so auch die Leber, stark atrophieren. Eine größere Bedeutung scheint der Annahme von McCarrison (1056) zuzukommen, wonach die Verschlimmerung des Krankheitszustandes durch Kohlenhydratzulagen eher auf Verdauungsbeschwerden zurückzuführen sei. Die Verdauung ist bei vitaminfreier Kost überhaupt schlecht, weshalb bei kohlenhydratreicher Nahrung schwere Gärungen im Darm entstehen; die dabei entstehenden organischen Säuren werden direkt vom Blute aufgenommen und verursachen, da der geschwächte Organismus sie nicht genügend schnell verbrennen kann, einen ausgesprochenen azidotischen Zustand. Zu demselben Resultat kommen auch Simpson (1173) sowie Barr (1055). Eine derartige mangelhafte Verbrennung der gebildeten organischen Säuren muß man als durchaus wahrscheinlich annehmen, da alle Versuche gezeigt haben, daß der Respirationsquotient bei vitaminfreier Ernährung stark herabgesetzt ist, die Verbrennungserscheinungen also nicht mit der gewöhnlichen Energie vor sich gehen können. Wellmann und Eustis (218)

fanden auch, daß die Krankheit noch schneller durch feinste Maisstärke, am schnellsten aber durch Zucker hervorgerufen wird.

Hieraus erklärt sich auch die Erscheinung, daß eine Überfütterung mit poliertem Reis (Zwangsfütterung) den Ausbruch der Krankheit ganz wesentlich beschleunigt (145).

Hiermit kommen wir zu einer anderen Vermutung über das Entstehen der Krankheit. Als man nicht mehr an einer Ansteckung in gewöhnlichem Sinne festhalten konnte, besonders auch zugeben mußte, daß die Krankheit gerade durch polierten Reis hervorgerufen wurde, versuchte man wenigstens dadurch die Ehre der Bakterien zu retten, daß man behauptete, der Reis sei verdorben. Man stützte sich dabei darauf, daß die fortschreitende Degeneration des nervösen Apparates in der Tat dasselbe pathologisch-anatomische Bild bietet, wie man es auch nach anderen Intoxikationen findet (271). Maurer (45) vermutete deshalb das Vorliegen einer Oxalsäureintoxikation vom Darme aus, während andere, wie Ekelöf (47), F. Clair (1077), Marchoux (1155), Samelson (1246) u. a. eher dazu neigen, eine bakterielle Produktion von Toxinen im Darm bei der Zersetzung des Reises anzunehmen. Aber Eijkman (321 usw.) u. a. haben darauf aufmerksam gemacht, daß Beriberi sehr wohl auftreten kann auch ohne Störungen seitens des Darmes und bei vollkommen einwandfreiem polierten Reis.

Andere Verfasser, wie Bucco (1214), halten es für wahrscheinlicher, daß in der Nahrung ähnlich wie im Baumwollsamen irgendein Gift vorhanden sei, das durch die in der Kleie vorhandenen Vitamine neutralisiert würde. Dafür sprechen z. B. die Beobachtungen von Yamigawa, Koyama, Midorikawa und Mogi (248), wonach eine Injektion von vergorenem wässerigem Reisauszug den Ausbruch der Krankheit wesentlich beschleunigt, aber nur bei vorher mit poliertem Reis gefütterten Tieren. Ähnlich fand auch Sawasaki (272), daß die wiederholte Einspritzung der Milch von beriberikranken Frauen bei Hühnern Polyneuritis hervorruft. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß man schon auf Grund des oben Gesagten mit größtem Fug diese Beobachtungen auch in anderer Weise deuten könnte. Strong und Crowell (223) stellten durch Versuche an Menschen fest, daß die krankmachende Ursache unmöglich im Vorhandensein eines Giftes, vielmehr zweifellos in dem Fehlen irgendeines lebenswichtigen Bestandteils in dem polierten Reis liegen muß, und Lovelace (199) hebt hervor, daß die Krankheit auch bei gemischter Kost auftreten kann.

Das Studium dieser ganzen Krankheitserscheinungen und ihrer Ätiologie wäre wohl unmöglich gewesen, wenn nicht Eijkman (19) schon 1897 nachgewiesen hätte, daß die Ernährung mit poliertem Reis auch bei Hühnern eine multiple Neuritis hervorruft, die durchaus dem Bild der akuten menschlichen

Beriberi ähnelt. Im Zusammenhang damit mag es interessant sein, im Vorübergehen festzustellen, daß derartige Polyneuritis gallinarum jetzt unter dem Einfluß der Kriegsernährung auch in weiter Ausdehnung bei freilebenden Hühnern in Holland festgestellt worden ist (975). Dadurch ist erwiesen, daß man bei der experimentellen Polyneuritis nicht etwa mit einer künstlichen Laboratoriumskrankheit, sondern mit einer echten, der Beriberi durchaus analogen Ernährungskrankheit zu tun hat, und damit wurde denn auch die Möglichkeit gegeben, den durch diese rätselhafte Erkrankung aufgeworfenen Fragenkomplex durch das Tierstudium näher und schneller zu durchforschen, als es in den Hospitälern möglich gewesen wäre.

So fanden schon Holst und Frölich (62, 63, 64, 65, 100, 105, 107, 186), daß nicht nur der polierte Reis, sondern überhaupt die meisten Getreidearten, wenn sie scharf geschält und feinst gemahlen und gesiebt sind, bei Tauben und Hühnern Skorbut verursachen. Ungeschält sind diese Getreidearten für die Vögel unschädlich, dagegen ist Brot aus feinem Mehl höchst schädlich. Diese Forscher machten auch die Entdeckung, daß frisches Fleisch bei Hühnern zwar Allgemeinerkrankungen erzeugt, daß aber erst ein langandauernd gekochtes oder auf 110—120° erhitztes Fleisch Polyneuritis verursacht. Ebenso erzeugten lange gekochte Kartoffeln bei Hühnern Polyneuritis. Die Unschädlichkeit der ungeschälten Getreidearten für Hühner haben auch Hart, Halpin und Mc Collum (612) nachgewiesen, doch mußte zur Verhütung anderer Krankheiten Kalziumkarbonat daneben gereicht werden. Geschälter Mais erzeugt ebenso wie sterilisierter nach Weill und Mouriquand (627) Polyneuritis, während die Hülle des rohen Maiskornes antineuritisch wirkt und nach Clementi (529) Hühner, die durch Reisfütterung polyneuritisch geworden sind, durch Vollkornmaismehl geheilt werden können. Auch nach Schaumann (361) ist der ganze Mais für Tauben ungefährlich.

Das hindert jedoch nicht, daß auch Fälle von Beriberi bekanntgeworden sind, wo als krankmachende Ursache nicht polierter, sondern mit Sicherheit ungeschälter Reis in Frage kommt (1077, 1155, 1181). Man geht wohl nicht fehl, wenn man diese Erscheinung dahin deutet, daß der verwendete Reis zu alt gewesen ist.

Daß frische Erbsen und Bohnen, insbesondere die als Heilmittel gegen Beriberi berühmt gewordene Katjang hidjoe (Phaseolus radiatus), reich an Vitaminen sind, war schon lange bekannt. Hatte doch Hulshoff-Pol (38) schon 1902 aus dieser Bohne ein Extrakt hergestellt, das bei Beriberi heilend wirkte. Und Moszkowski (174) betonte ausdrücklich, daß man bei einseitiger Ernährung mit poliertem Reis das Auftreten von Beriberi durch Zugabe verhältnismäßig geringer Mengen dieser Bohne zu der täglichen Nahrung verhüten kann. Schaumann (361), der durchaus die prophylaktische wie die therapeu-

tische Wirkung von Katjang hidjoe bestätigt, gibt aber an, daß die Heilwirkung mit dem Altern der Bohnen abnimmt und daß fünf Jahre alte Bohnen vollkommen wirkungslos sind. In derselben Weise geben auch Weill, Mouriquand und Michel (496) an, daß sterilisiertes Fleisch um so schneller Polyneuritis bei Katzen hervorruft, je älter das Fleisch ist. Dieselben Verfasser fanden auch, daß frisches rohes Gefrierfleisch oder Salzfleisch von den Katzen vertragen wird, während es bekanntlich in Form älterer Konserven vitaminfrei ist und krankmachend wirkt.

Ich muß noch einmal darauf aufmerksam machen, daß besonders bei den Samen auch die technische Zubereitung eine große Rolle spielt. Osborne und Mendel (493) fanden so in den Baumwollsamen reichlich Vitamin, aber Rommel und Vedder (461) geben an, daß feines Baumwollsamenmehl allein oder als reichliche Zugabe zu Heu bei Rindern Polyneuritis hervorruft. Schweine wurden ebenfalls bei Fütterung mit geschältem Reis, Baumwollsamenmehl oder Maismehl und Baumwollsamenmehl schnell polyneuritisch. In Übereinstimmung mit den oben erwähnten Versuchen von Holst und Frölich erwähnt Little (261) das Auftreten von Beriberi in St. Anthony, Neufundland und Labrador bei Leuten, die fast ausschließlich sich von feinem Weizenmehl ernährten. Große Mengen feines Weizenmehl verursachen nach Hart, Miller und McCollum (515) auch beim Schwein Polyneuritis.

Die ganze Frage wird jedoch in hohem Grade dadurch kompliziert, daß ein und dasselbe Nahrungsmittel ganz verschieden bei verschiedenen Tierarten wirkt. Wir haben erwähnt, daß Mais für Hühner und Tauben ungefährlich ist, und nach Holst und Frölich (186) bleiben auch Ratten gesund bei Maisfütterung, was auch Schaumann bestätigt. Im Gegensatz dazu verursacht Mais bei Kaninchen nach den Versuchen von Schaumann eine ausgesprochene Polyneuritis, bei Meerschweinchen nach Holst und Frölich sowie nach Schaumann Skorbut, und das Schwein geht nach Weiser (258) bei Maisfütterung an allgemeiner Unterernährung zugrunde. In derselben Weise bleiben Hühner bei Weizenfütterung nach Hart, Halpin und McCollum (612) gesund, während Schweine und Ratten dabei Polyneuritis bekommen und nach Holst und Frölich (65) Meerschweinchen skorbutös werden.

Dieses verschiedene Verhalten verschiedener Tierarten bei derselben Nahrung ist noch vollkommen rätselhaft und m. E. noch lange nicht gebührend gewürdigt worden. Im allgemeinen will es scheinen, als ob die körnerfressenden Vögel ganze Körner gut vertragen, während geschälte Körner Polyneuritis verursachen. Bei den Säugetieren dagegen kann unter Umständen, so besonders bei den höchst säureempfindlichen Nagern, mit Ausnahme der alles fressenden Ratten, die Körnernahrung Polyneuritis verursachen, aber bei anderen Tieren tritt statt dessen Skorbut auf oder die Tiere gehen infolge der Mineral-

stoffinsuffizienz der Samen an allgemeiner Unterernährung zugrunde. Bei stark geschälten Samen werden ja alle Tiere wie auch die Menschen polyneuritisch. Ist die Ursache nun ein verschiedener Bedarf an Vitamin, oder sind bei dem Zustandekommen der polyneuritischen Erkrankungen mehrere Vitamine beteiligt, die auf verschiedene Tierarten verschieden wirken oder die im verschiedenem Grade bei den verschiedenen Tieren notwendig sind?

Holst und Frölich (l. c.) sahen bei Meerschweinchen die Tiere bei Zerealienfütterung in 15—46 Tagen alle sterben, wobei aber 63 Tiere an ausgesprochenem Skorbut und nur zwei Tiere an Beriberi starben. Allerdings zeigte eine größere Anzahl der skorbutischen Tiere bei der Sektion Degeneration der feineren Nervenverzweigungen, aber es war doch nicht zu Lähmungserscheinungen gekommen. Dieses Resultat ist im Vergleich zu den vorhergehend erwähnten weit leichter zu erklären, wenn man sich erinnert, daß die Nager ganz allgemein gegen Azidosis überempfindlich sind, die bei diesen Tieren stets zu Hämorrhagien, häufig auch zu Ödemen führt. Wenn nun in dem Futter Mangel an Vitamin mit Mangel an antiskorbutösem Komplettin konkurriert, wird der Mangel an dem letzteren durch die azidotische Wirkung des Futters überhand gewinnen, also Skorbut entstehen, wenn nicht durch irgendwelche prädisponierende Umstände, vielleicht im Vorleben der Tiere oder in ihrer Konstitution begründet, schon eine Neigung zu Nervenerkrankungen vorliegt. In diesen verhältnismäßig seltenen Fällen würde dann Polyneuritis entstehen. Daß aber selbst in diesen Fällen auch Skorbut bzw. Azidosis konkurriert hat, geht daraus hervor, daß die Knochen „dünn wie Papier" waren.

Wir haben in dem Vorhergegangenen schon gesehen, daß Beriberi beim Menschen oder Polyneuritis bei den Tieren nicht an eine einseitige Reisdiät gebunden ist, sondern bei den verschiedensten Nahrungsmitteln auftreten kann. Auch wenn diese Nahrungsmittel miteinander gemischt werden, ja selbst wenn sie, allerdings in überwiegender Menge, mit Polyneuritis heilenden Nahrungsmitteln vermischt genossen werden, wird Polyneuritis auftreten, wie wir schon oben bei den britischen Truppen in Mesopotamien gesehen haben und wie Dufougeré (1244) in Französisch-Guyana beobachtet hat. Ein selbsterlebter Fall von Beriberi bei gemischter Diät wird von Lovelace (262) mitgeteilt, und auch Dickenson (426) sowie Smith und Hastings (286) berichten von dem Auftreten dieser Krankheit bei abwechslungsreicher Diät, die vollkommen den Forderungen genügt, die man früher an eine bekömmliche Nahrung gestellt hat. Die sog. Schiffsberiberi, die ebenfalls bei gemischter Diät auftritt, können wir nicht hier einreihen, da bei dieser Krankheit die Nervensymptome vollkommen fehlen. Seinem ganzen Habitus nach müssen wir diese Erkrankung dem Hungerödem gleichstellen und werden dort näher darauf zurückkommen.

Beim Auftreten von Beriberi bei gemischter Diät hat sich als eine Voraussetzung herausgestellt, daß die Nahrungsmittel entweder bei der Konservierung durch zu hohes und zu langdauerndes Erhitzen, bei Mehlen durch einen zuweit gehenden Schälprozeß oder bei anderen Nahrungsmitteln durch Abbrühen bei der Zubereitung ihres Vitamingehaltes beraubt worden sind.

Im Anschluß an diese Auseinandersetzungen über die ätiologische Bedeutung der Nahrung für das Zustandekommen der Beriberi mag erwähnt werden, daß sowohl nach Cooper (269) als nach Vedder (235) Alkoholgenuß weder den Ausbruch von Beriberi beschleunigt noch den Verlauf verschlimmert.

### 2. Isolierung des Vitamins.

Der erste, der den Versuch machte, das antineuritische Prinzip zu isolieren, war Hulshoff-Pol (38, 68, 626), der schon 1902 durch Ausziehen von Katjang hidjoe mit Wasser, Fällen mit Bleiessig, Entbleien des Filtrats mit Schwefelwasserstoff und Verdunsten bei gewöhnlicher Temperatur eine saure kristallinische Substanz erhielt, die er X-Säure nannte, und die sowohl prophylaktisch als therapeutisch gegen Beriberi wirksam war. Mc Collum und Simmonds (670) haben dann das Vitamin aus weißen Bohnen isoliert, indem sie die Bohnen mit 95% Alkohol extrahierten, den Alkohol verdunsteten, den Rückstand mit Äther von Fett befreiten, mit Dextrin mischten und die wirksame Substanz zusammen mit dem Dextrin durch absoluten Alkohol ausfällten. Eigentümlicherweise soll das Vitamin, das sonst in Azeton und Benzin unlöslich ist, aus dem getrockneten Dextrinniederschlag mit Aceton oder Benzin extrahiert werden können. Diese Beobachtungen sind jedoch von keinem anderen Forscher bestätigt worden.

Es ist nur natürlich, daß sonst die ersten Versuche zur Isolierung des Vitamins mit Reis oder Reissilberhäutchen unternommen wurden. Fraser und Stanton (108) haben 1910 angegeben, daß das wirksame Prinzip aus dem Reis durch Alkohol ausgezogen werden kann. Funk (155) hat dann im folgenden Jahre die Reishüllen mit Alkohol ausgezogen, die Lösung von Alkohol befreit, den Rückstand in verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wurde mit Baryt zerlegt, und nach Entfernen des überschüssigen Barytes mittels Schwefelsäure das Filtrat erst durch Silbernitrat im Überschuß gereinigt und dann das Vitamin durch Zusatz von Baryt als Silbernitratdoppelverbindung gefällt. Aus diesem Niederschlage konnte dann ein kristallinisches Präparat gewonnen werden, das sich als das Nitrat einer organischen Base erwies.

Diese Methode ist später viel abgeändert worden, aber im allgemeinen blieb man dabei, zunächst das Rohvitamin durch Fällen der schwefelsauren Lösung mit einer eben ausreichenden Menge Phosphorwolframsäure zu isolieren.

Tsuzuki und Shimamura (136) verbesserten die Methode, indem sie das erste Alkoholextrakt nach Verjagen des Alkohols mit Äther entfetteten. Sie haben aber zunächst sich damit begnügt, den Phosphorwolframsäureniederschlag mit Baryt zu zerlegen, die Lösung dann durch Schwefelsäure vom Baryt zu befreien und zum Sirup zu verdunsten. Sie erhielten so 0,3% vom Ausgangsmaterial eines dicken sauren Sirups, den sie Aberisäure nannten.

Schaumann (122) stellte sein Rohvitamin zunächst durch Ausziehen des Silberhäutchens mit etwa der zehnfachen Menge siedendem 96proz. Alkohol, Verdunsten des Alkohols auf dem Wasserbad bei niederer Temperatur in einen kräftigen Luftstrom und Entfetten des Extraktes durch Azeton dar. Zu einem reinerem Produkt kam er, indem er zur Extraktion Wasser oder noch besser 0,2proz. HCl benutzte, den Auszug mit 96proz. Alkohol fällte, das Filtrat mit Sublimat niederschlug und diesen Niederschlag zersetzte. Später (361) scheint er 0,3proz. HCl benutzt zu haben, gibt aber an, daß die Extraktion sowohl damit als mit Alkohol nur äußerst unvollständig gelingt. Dadurch werden die Resultate von Abderhalden und Lampé (289) erklärlich, wonach die Alkoholextraktion keine merkbare Schwächung in der Heilkraft der Reiskleie verursachte.

Da die Funksche Methode sehr große Verluste an wirksamer Substanz verursacht, versuchte Tsuzuki (320) zu einem vitaminreicheren Rohpräparat (Antiberiberin) zu kommen, indem er das mit 60proz. Alkohol gewonnene Extrakt zum Sirup verdunstete, diesen zur Abscheidung der Eiweißstoffe mit Ammonsulfat sättigte, das Filtrat durch Zusatz von viel Alkohol möglichst von Ammonsulfat befreite, die Lösung wieder konzentrierte, nochmals mit absolutem Alkohol fällte und das Filtrat bei 60—80° zu einem bräunlichen dicken Extrakt (50 g aus 1 kg Kleie) konzentrierte. Das Präparat wurde aber von Schaumann (361) als fast wirkungslos bezeichnet.

Funk (273) hat selbst versucht, sein Rohvitamin durch fraktionierte Kristallisation weiter zu reinigen, wobei er zwei kristallisierte Körper erhielt. Der eine scheint Nikotinsäure gewesen zu sein, während der andere ein neuer hochmolekularer Stickstoffkörper gewesen sein soll.

Schon vorher hatten Tsuzuki, Shimamura und Odake (210) versucht, das Vitamin rein darzustellen, indem sie das durch Zersetzen des Phosphorwolframniederschlages erhaltene Rohpräparat mit Tannin fällten und den Niederschlag dann über das Pikrat reinigten. Das so erhaltene Oryzanin war aber nach Drummond und Funk (390) wirkungslos.

Das reinste Präparat hat wohl Hofmeister (1113) erhalten. Er zog Reisfuttermehl, das die Abfälle vom Schälen und Polieren des Reises enthält, dreimal mit je 2 Vol. 80proz. Alkohol in der Kälte aus, verdunstete die Extrakte im Vakuum unter Luftdurchleiten und befreite den mit Salzsäure bis zu 3% versetzten Rückstand mit Äther vom Fett. Der Äther wurde im Vakuum ent-

fernt und die Lösung bei niedriger Temperatur zum dicken Sirup eingeengt und durch Fällen mit 80proz. Alkohol gereinigt. Das vom Alkohol im Vakuum befreite Filtrat wurde mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht und mit Krautscher Kaliumwismuthjodidlösung unter Vermeidung stärkerer saurer Reaktion gefällt. Nach fünf Stunden wurde der Niederschlag abgesaugt, durch Verreiben mit Silberkarbonat zerlegt und sofort abfiltriert; das Filtrat wurde durch schwaches Ansäuern mit Salzsäure entsilbert, wiederum filtriert und im Vakuum fast bis zur Trockne gebracht. Der Rückstand erstarrte zu einer schwachgefärbten, zerfließlichen, strahlig-kristallinischen Masse, wovon schon 5—10 mg bei polyneuritischen Tauben die Lähmungs- und Krampferscheinungen für 8—10 Tage zum Schwinden brachten. Über das Aurihydrochlorid wurde dann reines „Oridin" erhalten, wahrscheinlich ein Dioxypiperidin, das jedoch vollkommen unwirksam war. Nach Hofmeister muß die Wirksamkeit des Rohpräparates entweder auf die Anwesenheit geringer Mengen einer bei der Reinigung entfernten Substanz beruhen, deren Wirksamkeit dann unerhört groß sein müßte, oder die Wirksamkeit geht durch die Reinigung verloren.

Die meisten Forscher gehen jedoch bei ihren Isolierungsversuchen von einem leichter zugänglichen Material aus, von der Hefe. Schaumann (122) erhielt schon 1910 ein wirksames Extrakt, indem er die Hefe mit Äther entfettete, mit 0,2proz. HCl auszog, das Extrakt mit viel 96proz. Alkohol fällte, das Lösen und Fällen wiederholte und den Niederschlag zum Schluß auf dem Filter mit Alkohol und Äther auswuchs. Edie, Evans, Moore, Simpson und Webster (220) entfetteten die Hefe erst mit Äther, zogen den Rückstand mit kaltem 96proz. Alkohol aus und verdunsteten das Extrakt im Luftstrom. Der Rückstand wurde in 0,2proz. HCl gelöst, nach dem Verfahren von Funk über Phosphorwolframsäure und Silbernitrat gereinigt und ergab schließlich 0,0038% vom Ausgangsmaterial an mikroskopischen Kristalldrusen. Bleibt man bei der Zerlegung des Phosphorwolframniederschlages stehen, erhält man nach Schaumann (232) wohl ein wirksames Produkt, das jedoch von größeren Mengen einer toxisch wirkenden Substanz, vielleicht Cholin, verunreinigt ist. Er hat deshalb das Verfahren dahin abgeändert (361), daß das Filtrat vom Ausfällen des Barytes durch Schwefelsäure bei niederer Temperatur zu Sirup eingedampft, mit Kieselgur im Vakuumexsikkator eingetrocknet, fein gepulvert und zweimal 48 Stunden mit absolutem Alkohol und drei Tropfen verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt wurde. Der Auszug hinterließ beim Verdampfen einen wirksamen kristallinischen Rückstand, der deutlich aus einem Gemisch bestand. Aber hier wie bei den Versuchen mit Reisvitamin zeigte es sich, daß die Wirkung bei der Reindarstellung der einzelnen Fraktionen verloren ging. Vgl. Seidell (1443, 1484).

Dieselbe Erfahrung hatte Funk (273) übrigens schon vorher beim Hefevitamin gemacht: er hat aus dem Rohvitamin drei kristallisierte Körper isoliert, wovon der eine Nikotinsäure zu sein schien, während die beiden anderen hochmolekulare stickstoffhaltige Substanzen waren.

Vedder und Williams (284) hatten schon bei ihren Versuchen mit Reiskleie gefunden, daß das Vitamin offenbar in einer Bindung in dem Naturprodukt vorhanden sein müßte, wahrscheinlich in Form einer Pyrimidinbase mit Nukleinsäure vereinigt, denn die volle Wirkung des Extraktes trat erst nach Hydrolyse zutage. Dabei fanden sie auch, daß die Funksche Darstellungsmethode mit großen Verlusten verbunden sein muß, denn das ursprüngliche Hydrolysat war 20—25mal wirksamer als das daraus gewonnene Vitamin.

Auch bei Hefe hat es sich gezeigt, daß die volle Wirkung erst nach der Autolyse der Hefe eintritt. Man hat deshalb im allgemeinen später autolysierte Hefe als Ausgangsmaterial benutzt, wobei Williams und Seidell (560) wiederum die Beobachtung machten, daß das kristallinische Rohvitamin beim Umkristallisieren vollständig seine Wirksamkeit einbüßt. Abderhalden und Schaumann (803) haben später zur Herstellung eines wirksamen Rohpräparates das Alkoholextrakt aus der hydrolysierten Hefe einfach mit Azeton oder Quecksilberchlorid gefällt.

Einen ganz neuen Weg zur Gewinnung des Vitamins hat Sugiura (776) angegeben: er füllt die Trockenhefe mit Wasser oder noch besser mit 5proz. Kochsalzlösung in einen Kollodiumsack; allmählich kristallisiert dann das Vitamin als Pulver auf der Außenfläche des Sackes und kann einfach durch Abbürsten gewonnen werden. Über eine Nachprüfung dieser Methode ist jedoch nichts bekannt geworden.

Osborne und Wakeman (978) versuchten in einfachster Weise ein wirksames hochkonzentriertes Rohvitamin zu gewinnen: sie trugen Trockenhefe allmählich in siedendes Wasser ein, das mit 10 ccm 1proz. Essigsäure versetzt war. Nach 2 Minuten Kochen wurde das Ganze zentrifugiert und die Hefe mit essigsaurem Wasser noch gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden allmählich mit Alkohol versetzt, wobei Niederschläge bei einem Gehalt von 52, 79 und 90 Gewichtsprozent Alkohol erhalten wurden. Die Hauptmenge des Vitamins war in dem zweiten Niederschlag mit nur ca. 6% der Gesamttrockensubstanz der Hefe enthalten.

Neuerdings haben Fränkel und Schwarz (1323), allerdings mit Hilfe eines gänzlich unbrauchbaren Kontrollverfahrens versucht, das Vitamin rein zu isolieren. Sie haben das Alkoholextrakt aus Hefe mittels Äther entfettet und den Rückstand mit Bleiessig gefällt. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff entbleit, mit konzentrierter Quecksilberchloridlösung gefällt und der Niederschlag wieder mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Filtrat vom

Schwefelquecksilber wurde mit Bleioxyd und Silberkarbonat von Schwefelwasserstoff und Salzsäure befreit und im Vakuum eingeengt. Dabei kristallisierte allmählich eine Substanz aus, die sich jedoch als wirkungslos erwies. Die hochwirksame Mutterlauge wurde mit Pikrolonsäure gereinigt, das Filtrat mit einer eben genügenden Menge Phosphorwolframsäure gefällt und der Niederschlag mit Baryt zerlegt. Das Filtrat wurde mit 50proz. Schwefelsäure vom Baryt befreit, filtriert und im Vakuum eingedampft: 0,2% Ausbeute an stark wirksamem Sirup. Versuche, daraus nach Alkalisieren mit Bikarbonat die freie Base mit Amylalkohol auszuschütteln, schlugen fehl.

Einen etwas neuen Weg versuchten Myers und Voegtlin (1144) einzuschlagen, indem sie die Fällung mit Phosphorwolframsäure umgingen. Sie kochten lufttrockene Hefe nach dem Zerreiben wiederholt mit Methylalkohol + 0,1% konz. Salzsäure aus, destillierten den Alkohol ab, lösten den Rückstand in möglichst wenig 0,1proz. Salzsäure, schüttelten die Lösung mit Äther aus und fällten dann das Chlor mit heißer wässeriger Silberazetatlösung. Das Filtrat wurde mit einem großen Überschuß von Silberazetatlösung versetzt und mit Barytlösung eben lakmusalkalisch gemacht. Der entstehende Niederschlag wurde mit Schwefelsäure und Schwefelwasserstoff zerlegt und die Lösung in gewöhnlicher Weise von Schwefelsäure und Schwefelwasserstoff befreit und im Vakuum konzentriert. Aus dem Konzentrat fällte man Histidin und ähnliche Substanzen mit Merkurisulfat und das Filtrat dann mit absolutem Alkohol. Dieser letzte Niederschlag wurde zunächst mit Schwefelwasserstoff von Quecksilber, dann mit Bleiazetat von Schwefelsäure und endlich mit Schwefelwasserstoff von Blei befreit. Bei Konzentration im Vakuum über Natronkalk kristallisierten allmählich spindelförmige Kristallen aus, die hochwirksam waren. Wurden diese Kristalle von der Mutterlauge getrennt und zur Reinigung mit absolutem Alkohol abgespült, verloren sie vollkommen ihre Wirksamkeit und gingen in Prismen über.

Wie wir sehen, begegnet es keinen Schwierigkeiten, aus verschiedenen Nahrungsmitteln ein hochwirksames Extrakt zu erhalten. Die Reindarstellung dagegen ist einerseits mit sehr erheblichen Verlusten verknüpft, andererseits scheint die Wirksamkeit des Präparats im selben Moment zu verschwinden, wie man das Präparat glücklich einigermaßen rein bekommen hat. Wir werden weiter unten auf dieses eigentümliche Verhalten zurückkommen.

### 3. Eigenschaften der Funkschen Vitamine.

Nach allem, was wir bisher über das antineuritische Prinzip wissen, ist dieses ziemlich leicht in angesäuertem Wasser oder Alkohol löslich. In reinem Wasser oder reinem höchst 95proz. Alkohol ist es dagegen sehr schwer löslich

und wird von diesen Medien nur äußerst unvollständig ausgezogen. In absolutem Alkohol, Äther, Azeton, Benzol, Benzin, Chloroform und Essigester ist es ganz unlöslich, doch begegnen wir bei McCollum und Simmonds (670) der eigentümlichen Angabe, daß Azeton Vitamin nicht aus Vegetabilien, wohl aber aus ihren konzentrierten Alkoholextrakten herauslösen kann. Dieselben Verfasser behaupten auch, daß nach Niederschlagen des Vitamins durch Dextrin und Alkohol und Trocknen des Niederschlages das Vitamin durch Benzin ausziehbar sei. Sollten sich diese Behauptungen bewahrheiten, würde dadurch ein viel einfacherer Weg zur Isolierung sich eröffnen, als über die bisherigen mühseligen und verlustreichen Niederschläge mittels Phosphorwolframsäure, Silber oder Quecksilber.

Vielleicht kann man auch die zuerst von Chamberlain, Vedder und Williams (196) beobachtete Adsorbtion des Vitamins durch Tierkohle für diesen Zweck benutzen, wobei jedoch beachtet werden muß, daß das Vitamin nach diesen Verfassern weder durch Wasser, Alkohol oder Äther aus dem Adsorbat wieder ausgezogen werden kann. Verschiedene Verfasser (537, 560, 666) haben auch die Adsorbierbarkeit durch gereinigte, aber auch durch ganz gewöhnliche Fullererde beobachtet. Dagegen geben Emmet und McKim (666) an, daß Kieselgur nicht absorbierend wirkt. Eine weitere Beobachtung, die zur Reindarstellung in verhältnismäßig leichter Weise führen könnte, ist die von Voegtlin (511) wahrgenommene Adsorbtion durch Mastixemulsion, besonders da nach Voegtlin und White (570) Adenin und verwandte Basen nicht mit adsorbiert werden. Aus einem solchen Adsorbat würde man ja durch Lösen in Benzin und Ausschütteln mit angesäuertem Wasser sofort ein ziemlich reines Produkt bekommen können.

Die ungeheuren Verluste bei den verschiedenen Methoden zur Reindarstellung sind wohl nicht nur durch eine besondere Empfindlichkeit der Vitamine, sondern vielleicht vor allem dadurch bedingt, daß das Vitamin aus seinen Lösungen nach Cooper (269) von frisch entstehenden Metallsulfiden mit niedergerissen wird. Wenn man bedenkt, daß bei den Versuchen zur Reindarstellung das Vitamin stets als Silber- oder Quecksilberdoppelsalz ausgefällt und daraus wieder durch Schwefelwasserstoff freigemacht worden ist, oder daß man zur Reinigung der Lösungen diese mit Bleisalzen behandelt und wieder durch Schwefelwasserstoff entbleit, wird man leicht verstehen, wie dabei gewaltige Verluste entstehen müssen.

Die Vitamine werden nicht durch Bleiessig oder Bleiazetat, Chlorkalzium oder Chlorbarium, auch nicht durch Silbersalze in saurer oder Phosphorwolframsäure in alkalischer Lösung gefällt. Dagegen verursacht Chlorbarium ebenso wie Silbersalze beim Alkalisieren der Vitaminlösungen mit Barythydrat Niederschläge, und oben haben wir ja des öfteren schon die Fällbarkeit durch Phos-

phorwolframsäure in schwach schwefelsaurer Lösung erwähnt. Nach Schaumann (122) soll Kupferazetat in der Rohvitaminlösung einen reichlichen Niederschlag hervorrufen, aber da Funk (205) hervorhebt, daß die gereinigten Vitaminlösungen keinen Niederschlag mit Kupfersalzen erzeugen, muß wohl die beobachtete Fällung von Verunreinigungen herstammen.

Über das Verhalten gegen Quecksilbersalze sagen Osborne und Wakeman (978), daß das Vitamin durch Merkurichlorid gefällt wird, während Myers und Voegtlin (1144) die Vitaminlösungen sogar durch Merkurisulfat von anderen Basen befreien. Wahrscheinlich wurde der von Osborne und Wakeman beobachtete Niederschlag ebenfalls gerade durch verunreinigende Basen, wie Adenin, Histidin usw. verursacht.

Nach Tsuzuki, Shimamura und Odake (210) soll das Vitamin mit Pikrinsäure und mit Tannin Niederschläge geben. Nach Osborne und Wakeman (978) entsteht der Niederschlag mit Pikrinsäure aber erst, wenn das Reagenz in einem gehörigen Überschuß zugeführt wird.

Die Vitamine sind dialysabel (156, 182) und verhältnismäßig sehr beständig gegen Säuren. Verdünnte Schwefelsäure, Salzsäure oder Salpetersäure sind ohne jede Einwirkung, und nach Schaumann verträgt das Vitamin unbeschadet eine längere Behandlung mit 10proz. Schwefelsäure. Dagegen stimmen die meisten Forscher darin überein, daß das Vitamin sehr empfindlich gegen alkalische Reaktion ist, ganz besonders gegen Ätzalkalien. Allerdings wird das Vitamin nicht sofort zerstört, die Vernichtung erfordert vielmehr je nach der Konzentration eine längere oder kürzere Zeit. In auffallendem Widerspruch hierzu stehen nur zwei Beobachtungen. Nach Williams und Seidel (560) ist das Fuller-Erdeadsorbat nicht empfindlich gegen Alkali, und das Vitamin kann sogar dem Adsorbat durch verdünnte Alkalilösung entzogen werden. Nach Daniels und McClurg (833) verträgt das Vitamin in weißen Bohnen, Soyabohnen, Weißkraut selbst ein Erhitzen auf 120° bei einem Bikarbonatzusatz. In letzterem Falle wird allerdings nicht gesagt, ob der Bikarbonatzusatz groß genug war, um das Medium auch nennenswert alkalisch zu machen.

Über die Empfindlichkeit der Vitamine gegen Hitze liegen ziemlich widerstreitende Beobachtungen vor. Nach Fujitani (121) soll das Vitamin durch längeres Erhitzen der Reiskleie auf 100° zerstört werden. Funk (323) erwähnt, daß schon Kochen von Milch den Vitamingehalt mindert, und Funk (334) wie McCollum und Davis (455) bestätigen, daß man Kasein durch Kochen vitaminfrei machen kann. Abderhalden und Lampé (289) berichten, daß Hühner schneller vom gekochten als vom ungekochten Reis polyneuritisch wurden; allerdings macht Funk (357) darauf aufmerksam, daß die Hühner vom gekochten Reis mehr zu sich nehmen, und wir haben schon oben wiederholt gesehen, daß eine Überfütterung mit Kohlenhydraten auf den Ausbruch

der Krankheit beschleunigend wirkt. Wenn dagegen (334) die Hühner gleich viel von ungekochtem wie von gekochtem Reis fressen, ist kein Unterschied zu merken. Eigentümlich ist, daß nach Holst das Kochen von Kartoffeln (62) bei Hühnern Beriberi verursacht, während sie bei Fütterung mit Trockenkartoffeln (65) skorbutös werden. Das Vitamin scheint also doch dauerhafter, thermostabiler als das Komplettin C zu sein.

Höhere Temperaturen schädigen ganz entschieden das Vitamin. So wird übereinstimmend von Weill und Mouriquand (470, 495), Voegtlin (536), Hogan (1066) sowie Hopkins und seinen Mitarbeitern (646) berichtet, daß die Fütterung mit Getreide, Fleisch oder Gemüsen, die bei 120° sterilisiert worden sind, stets zu Polyneuritis führt. Weill und Mouriquand (497) fanden dasselbe bei der Sterilisation von nicht geschältem Reis oder von Mais (632).

Verschiedene Beobachtungen scheinen allerdings hiergegen in gewissem Widerspruch zu stehen. Nach Chick und Hume (596) verliert Hefe mit 65% Wassergehalt beim einstündigen Erhitzen auf 100° nur unbedeutend von ihrer Schutzkraft, und im Weizenembryo soll das Vitamin anstandslos ein zweistündiges Erhitzen auf 100° vertragen; bei 120° wird es allerdings rasch zerstört. Nach der schon erwähnten Arbeit von Daniels und McClurg verträgt das Vitamin in weißen Bohnen, Soyabohnen und Weißkraut ein Erhitzen auf 100, selbst auf 120°, während einer halben Stunde, sogar wenn etwas Bikarbonat zu dem Kochwasser zugesetzt wird; allerdings findet man dann den größten Teil des Vitamins nicht mehr in der Substanz, sondern in dem Kochwasser. Nach Röhmann (472) ist das Backen der Nahrung während 1½ Stunden nicht imstande, die Vitamine zu zerstören. Nach Barsickow (304) ist Hefe auch nach Erhitzen auf 120° noch imstande, Polyneuritis zu heilen,und Figueira (1046) konnte mit sterilisierten Bohnen Beriberi heilen. Gekochtes Fleisch enthält nach Osborne und Mendel (702) immer noch bedeutende Vitaminmengen. Dieser Widerstreit wird aber gelöst, wenn man bedenkt, daß bei der Sterilisation größere Mengen kompakter Nahrungsmittel auch nach 1½ Stunden bei 120° die Hitze im Innern doch höchstens etwa 70° erreicht. Und Bidault und Couturier (1250) fanden, daß beim Kochen von Fleisch der Vitamingehalt schon bei 90° Hitze im Innern merkbar gemindert wurde, und daß die Heilkraft des Fleisches gegen Beriberi mit der Dauer der Erhitzung stark abnahm.

Anhangsweise kann erwähnt werden, daß nach Funk (510) Radium und nach Zilva (914) ultraviolettes Licht ohne Einwirkung auf die Wirksamkeit des Vitamins sind.

Von Farbenreaktionen des Vitamins ist nur bekannt geworden, daß ein vermutlich ziemlich reines Präparat mit Phosphormolybdänsäure-Phosphorwolframsäure tiefblau wird, mit Phosphorwolframsäure allein in saurer Lösung

keine Färbung gibt (488), wohl aber auf Sodazusatz, wo Phosphorwolframsäure ebenfalls blau gefärbt wird (560). Doch muß man bedenken, daß diese Reaktionen auch von einer außerordentlich großen Zahl anderer Substanzen gegeben werden, daß sie also mit Sicherheit keine spezifischen Reaktionen sind, mit großer Wahrscheinlichkeit sogar auf Verunreinigungen zurückgeführt werden können.

Wir haben ja im Vorhergehenden gesehen, wie unendlich schwer es hält, ein auch nur einigermaßen reines Vitamin herzustellen. Infolgedessen sind unsere Kenntnisse über die Zusammensetzung und die Konstitution der Vitamine höchst dürftig. Wir finden wohl öfter in der Literatur, z. B. bei Schaumann (122), Elementaranalysen von wirksamen Präparaten, doch sind diese im allgemeinen so offenbar unrein, daß die gewonnenen Resultate auch nicht im entferntesten Schlüsse auf die wirkliche Zusammensetzung der Vitamine erlauben. Funk (155, 205) gibt die Zusammensetzung seines als Nitrat gewonnenen Produktes zu 55,63% C, 5,29% H und 7,68% N an und leitet daraus die Formel $C_7H_{16}NO_3 \cdot HNO_2$. Er betrachtet es als Pyrimidinderivat, das entweder ein Bestandteil der Nukleinsäure sei oder in Bindung an Nukleinsäure vorhanden sein sollte. Hierfür spricht vieles, besonders auch die Behauptung von Chamberlain und Vedder (156), daß beim Zersetzen der Bohnenproteine Vitamin entstände, sowie die allgemein gemachte Beobachtung, daß autolysierte Hefe viel stärker als die ursprüngliche wirkt. Hofmeister (1113) gibt für sein Oridinhydrochlorid eine ähnliche Zusammensetzung an: $C_5H_{11}NO_2 \cdot HCL$ mit dem Schmelzpunkt 240° und möchte es als ein Dioxypiperidin betrachten. Vielleicht steht hiermit in kausalem Zusammenhang, daß Abderhalden und Schaumann (803) unter den Hydrolyseprodukten von autolysierter Hefe ein „Aschamin" fanden, das ein Dimethylpropenylamin zu sein scheint.

Ein Überblick über die gesamten Untersuchungen und die Versuche zur Reindarstellung des antineuritischen Prinzips macht es aber unzweideutig sicher, daß wir nicht mit einem Vitamin, sondern mit einer ganzen Klasse mehr oder minder ähnlicher Verbindungen zu tun haben. Funk gibt auch in einer späteren Untersuchung (273) an, daß er aus Reishüllen zwei stickstoffhaltige Produkte hat isolieren können, wovon das eine Nikotinsäure gewesen sein soll, während für das andere eine weit kompliziertere Zusammensetzung angegeben wird, als bisher angenommen wurde: $C_{26}H_{20}N_4O_9$. Aus dem Hefeautolyat erhielt er außer ebenfalls Nikotinsäure zwei andere Basen: $C_{24}H_{19}N_5O_9$ und $C_{29}H_{23}N_5O_9$.

Es lag sehr nahe zur Hand, als man sich über den Stickstoffgehalt der wirksamen Körper klar wurde, die bisher bekannten Stickstoffverbindungen auf ihr Verhalten gegenüber Neuritiden zu untersuchen. Thymin, Zytosin, Harnsäure, Guanin (265, 317) ebenso Cholin (284, 361), Purin (284), Neurin

unb Betain (361), Arginin, Asparagin, Histidin und andere Aminosäuren (196) Adrenalin (289) erwiesen sich als ganz unwirksam. Dagegen finden wir eine ganze Anzahl Substanzen, die wenigstens den Tod auf Tage oder Stunden hinausschieben können, aber durchaus nicht wie das Vitamin heilend wirken. So soll Strychnin den Tod verzögern (311) und Chinin und Cinchonin im Gegensatz zu Cinchonidin wenigstens vorübergehend wirksam sein (269). Nach Abderhalden und Lampé (289) war Allantoin unwirksam, aber nach Funk (317) bewirkte es deutliche Besserung und verlängerte das Leben noch zwei dis drei Tage. Hydantoin verlängerte das Leben sogar neun Tage. Nach demselben Verfasser brachte Uracil Rückgang der Lähmungen und verlängerte das Leben 2—6 Tage. Adenin, das nach Williams und Seidell (560) vollkommen unwirksam ist, soll nach Funk ebenso wie Hypoxanthin und Xanthin wohl ohne Einfluß auf die Lähmungserscheinungen sein, aber doch das Leben der Tauben 30 Stunden bis 5 Tage verlängern. Paraxanthin zeigte einmal etwas antineuritische Wirkung, hat aber in drei anderen Fällen versagt. Thymonukleinsäure brachte deutliche Besserung und verlängerte das Leben neun bis vierzehn Tage, während Hefenukleinsäure nur vier Tage Aufschub brachte. Schaumann, der von Hefenukleinsäure wohl eine sehr ausgesprochene, aber nur vorübergehende Wirkung beobachtete (73, 122), betont aber mit Recht, daß bei der sehr wechselnden Lebenslänge eine derartig kurze Verzögerung des Todes sogut wie gar nichts besage. Auch die Intensität der ausbrechenden Lähmung hat nicht viel zu bedeuten, da diese an sich außerordentlich variieren kann (361). Dasselbe gilt wohl auch für die Beobachtung von Abderdalden und Ewald (683), wonach Atropin im Gegensatz zu Pilokarpin die Anfälle anscheinend etwas mildern kann.

Vielleicht muß man auch den Einwand berücksichtigen, den Cooper (269) gegen seine eigenen Versuche mit Chinin und Cinchonin erhebt: er fand, daß diese Substanzen bisweilen die Lähmungen beseitigen könnten, aber daß eine sechsstündige Erwärmung der Präparate auf 125° sie vollkommen unwirksam machte. Er nimmt deshalb an, daß bei der fabrikatorischen Herstellung der Chininbasen bisweilen Spuren von Vitamin aus der Chinarinde zurückgeblieben sind, wodurch eine Wirkung dieser Basen vorgetäuscht wurde, die überhaupt nicht ihnen, sondern eben diesen Verunreinigungen zukam.

Rein negative Wirkungen erzielte Funk (974) mit Phlorhizin sowie mit Adrenalin, Schilddrüse und Nebenschilddrüse, die den Ausbruch der Krankheit beschleunigen, den Gewichtsverlust vermehren und teilweise erheblich die Lebensdauer der Tiere herabsetzten.

Neue Wege wurden diesen Tastversuchen gewiesen, als Funk seine Vermutung von der Pyrimidinnatur der Vitamine aussprach, ganz besonders als er in dem Rohvitamin Nikotinsäure neben anderen Basen nachweisen konnte.

Er schreibt so die Heilwirkung des Reisvitamins bzw. des Hefevitamins der Vereinigung der Nikotinsäure mit einer dieser Basen eine große Bedeutung zu. R. R. Williams (448, 481, 512, 513) hatte die Versuche von Funk zur Reindarstellung des Vitamins wiederholt, aber das einzige reine Produkt, das er aus dem Funkschen Vitamingemisch vom Schmelzpunkt 233° isolieren konnte, war wiederum Nikotinsäure. Er begann dann Tastversuche mit verwandten Substanzen. Reines Trigonellin (Methylbetain der Nikotinsäure), p-Oxynikotinsäure und Nikotinsäurenikotinester ergaben ganz unbestimmte Resultate; etwas bessere Heilerfolge wurden durch undefinierte Kondensationsprodukte von Oxynikotinsäure mit Phosphorpentoxyd oder Essigsäureanhydrid erhalten. Soweit durch β-Oxypyridin, α-Methoxypyridin, α-Methylpyridon, Trigonellin, Nikotinsäure und Betain eine antineuritische Wirkung erzielt werden konnte, hing diese offenbar eng mit dem Vorhandensein einer Betaingruppe in dem Präparat zusammen, weshalb der Verfasser geneigt war, eine solche Gruppe in dem Vitamin anzunehmen. Bei weiteren Versuchen wurde eine deutliche Verbesserung der Paresen bei polyneuritischen Tauben durch α-Oxypyridin, 2-, 4-, 6- und 2-, 3-, 4-Trioxypyridin erzielt. Unwirksam waren Nikotinsäure, Cinchomeronsäure, Chinolinsäure, 6-Oxynikotinsäure und Citrazinsäure sowie Glutazin und die Anhydride von 2-, 4-, 6-Trioxypyridin und Tetraoxypyridin. Williams machte dann eine Beobachtung, die für das weitere Studium der Vitamine wahrscheinlich von höchstem Wert sein wird: die wirksamen Präparate verloren ihre Wirksamkeit schon ganz kurze Zeit nach der Herstellung. Er nahm deshalb an, daß die Präparate bei der Aufbewahrung aus der wirksamen Form in eine tautomere unwirksame Form übergingen. Tatsächlich konnte er auch nachweisen, daß α-Oxypyridin in zwei Ketoformen und einer Enolform existiert, wovon nur die eine (nadelförmige) Ketoform antineuritisch wirkt, während besonders die Enolform ganz wirkungslos ist. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse bei β- und γ-Oxypyridin, γ-Lutidin und den Anhydridformen von Methylpyridon, Trigonellin und Betain, wo nur die entsprechenden Formen Heilwirkungen zeigen, die drei letzteren allerdings keine Schutzwirkung ausüben können. Die schützende Form scheint eine Pseudobetainform zu sein und es ist eine hochwichtige Tatsache, daß der tierische Organismus nicht imstande ist, von sich aus die Umlagerung der unwirksamen Formen in wirksame zu vollziehen. Williams nimmt an, daß das Hauptcharakteristikum der Vitamine ein Komplex sein wird, der in bezug auf Struktur oder Energieinhalt einem solchen Pseudobetainring möglichst nahekommt. Solche Komplexe können in den meisten der in den tierischen Organen vorkommenden einfacheren Stickstoffverbindungen vorhanden sein, ganz besonders in den Nukleinbasen, und Funks Vitamine haben ihre Wirksamkeit wenigstens zum Teil wahrscheinlich einer derartigen Pseudobetainform der Nikotinsäure zu ver-

danken. Die Angaben über die verschiedenen Formen der Oxypyridine wurden von Harden und Zilva (493) bestätigt, doch konnten diese keine Einwirkung derselben auf die Polyneuritis nachweisen. Weitere Versuche müssen also abgewartet werden, bevor diese Frage spruchreif wird.

Besonders nach der Untersuchung von Hofmeister, wo das wirksame Präparat höchstens Spuren von Verunreinigungen enthalten haben kann und sich durch hohe Wirksamkeit auszeichnete, die jedoch bei der weiteren Reinigung vollkommen verloren ging, scheint es ziemlich sicher zu sein, daß die Vitamine tatsächlich labile Körper seien, die durch gewisse Verunreinigungen noch in labiler Form erhalten werden, bei der Reinigung jedoch sofort in die stabile Form übergehen. Wir haben hier mit einer Tatsache zu rechnen, der bisher zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden ist, deren Beachtung aber für das weitere Studium der Vitamine von ausschlaggebender Bedeutung zu sein scheint.

### 4. Vorkommen der Vitamine.

Das oder richtiger die Vitamine kommen wohl in fast allen natürlichen Produkten vor. Im Tierkörper sind sie weniger in den Muskeln, die in frischem Zustande zwar immer noch vollauf genügend enthalten, als vielmehr in den paremchymatösen Organen gespeichert. Bei den Pflanzen finden wir sie vor allem in den Blättern und anderen grünen Teilen, also vorzugsweise in den vegetativen Organen, während die Speicher, wie Knollen und Wurzeln, weniger davon enthalten. Doch ist der Gehalt z. B. der Kartoffeln an Vitamin immer noch so groß, daß selbst gekochte Kartoffeln nicht nur als Heilmittel, sondern auch als Vorbeugungsmittel dienen können. Auch die Früchte, kulinarisch genommen, sind reich an Vitaminen, ebenso wie die Samen. Aber auch innerhalb der einzelnen Organe ist der Vitamingehalt der verschiedenen Gewebe sehr verschieden. Ganz besonders gilt dies für die Samen, deren Endosperm so arm an Vitamin ist, daß die Benutzung derselben als einzige oder schon als vorwiegende Nahrung zur Krankheit, eben zur klassischen Beriberi, führt. Ganz besonders reich an Vitaminen sind die Keimlinge. Dementsprechend ist der Vitamingehalt der tierischen Samen, d. h. der Eier, hauptsächlich in den Dottern, konzentriert.

Dann kann man auch ohne weiteres verstehen, wie schädlich es ist, wenn gemäß den Forderungen eines verrückten Luxusbedarfs zum Brotbacken in hauptsächlich brotverzehrenden Ländern zum Mehl eigentlich nur noch das gereinigte Endosperm genommen wird. Wir haben oben schon gesehen, wie in Nordamerika Beriberiepidemien die Folge von solchen Mehlen geworden sind. Und wenn die Japaner 1911 behaupteten, die Ausbreitung des Eisenbahnnetzes sei durch die Verpflanzung der krankmachenden Organismen ins Innere

des Inselreiches für die rasche Verbreitung der Krankheit verantwortlich, denn nichts hätte sich in der Lebensweise der Bauern verändert, so haben sie eben übersehen, daß der Bauer dank der Eisenbahn nicht nur einen erleichterten Absatz für seine Landprodukte fand, sondern auch durch die Verfeinerung des städtischen Lebens angesteckt wurde und durch den Handel die Mittel dazu in die Hand bekam, statt oberflächlich enthülsten Reises, wie sie die Handmühlen auf dem Lande lieferten, aus den städtischen Mühlen den polierten Reis zu kaufen. Wilcox (1025) führt sogar den Nachweis, daß bei den europäischen Truppen in Mesopotamien während des Weltkrieges, die hauptsächlich von Fleisch und feinstem Weizenbrot lebten, Beriberiepidemien wiederholt auftraten, wenn eben das frische Fleisch durch Konserven ersetzt werden mußte: das feine Weizenmehl des Brotes hat eben einen außerordentlich geringen Vitamingehalt, der bei Ergänzung durch frisches Fleisch wohl eben genügend war, aber bei Zulage von hochsterilisiertem, wohl auch ausgepreßtem, also vitaminlosem (1383) Büchsenfleisch gänzlich ungenügend wurde.

Auch sonst kann der Vitamingehalt der Nahrung eben durch übertriebene Sterilisation oder bei der Zubereitung z. B. durch Abkochen und Weggießen des Brühwassers vernichtet oder entfernt werden, daß er zur Verhütung der Krankheit nicht mehr ausreicht. Es kann aber auch, z. B. durch zu hartes Braten der Nahrung, eine Herabsetzung des Vitamingehaltes stattfinden, wobei die Vitamine im allgemeinen noch den Ausbruch der Krankheit verhüten können. Wenn aber in solchen Fällen die Nahrungsaufnahme z. B. infolge einer akuten Indigestion vermindert oder der Bedarf z. B. durch eine fieberhafte Erkrankung plötzlich erhöht wird, kann der Gehalt an Vitaminen in der Nahrung und in dem geschwächten Körper nicht mehr genügen, und es kommt, wenn auch nicht direkt zu einem Beriberianfall, so doch zu einem mehr oder minder maskierten Anfall von Polyneuritis. Solche Fälle sind besonders in Europa weitaus häufiger als man ahnt; gewöhnlich werden sie bei mangelnder Kenntnis der Ätiologie mit irgendeiner anderen Krankheit verwechselt.

Bei den ärmlichen Volksklassen kann man ja derartige Vorkommnisse verhältnismäßig leicht deuten, aber eigentümlicherweise sind die Polyneuritisfälle durchaus nicht so selten unter den gebildeten Europäern selbst hoher Gesellschaftsklasse. Geht man in solchen Fällen der Sache auf den Grund, wird man gewöhnlich finden, daß der Betreffende einmal irgendeine akute Magen- oder Darmkrankheit durchgemacht hat. Ihm ist dann eine sehr einseitige Diät verschrieben worden: möglichst leichtverdauliche und dabei möglichst „nahrhafte" Speisen. Infolgedessen ist der Darm von richtiger Arbeit immer mehr entwöhnt worden, wobei der Kranke, der gewöhnlich Neurastheniker wird, ängstlich auf seinen Körper achtgibt. So bildet sich bei ihm allmählich die Meinung, er könne nur dieses oder jenes vertragen, und die Folge wird eine Diät, die selbst bei

den wohlhabendsten Leuten in unvernünftiger Einseitigkeit oft geradezu unglaublich ist. Je nach der Art der Diät und der auslösenden akuten Krankheit können wir dann beim Kranken Avitaminosen aller Arten beobachten.

## 5. Folgen von Vitaminmangel.

### a) Klinisches.

Fragen wir nach der Bedeutung der Vitamine für unser Leben, können wir diese Frage am sichersten negativ beantworten, indem wir die Folgen von Vitaminmangel näher untersuchen. Das Bild der typischen Beriberi ist in jedem medizinischen Handbuch zu finden, weshalb ich mich hier nur auf das notwendigste beschränken kann. Die Erscheinungen bei dieser Krankheit sind sehr mannigfaltig und teilweise äußerst wechselnd, weshalb manche Forscher überhaupt die Einheitlichkeit der Krankheit bestreiten und sie als ein Gemisch von Polyneuritis mit irgendeiner anderen Erkrankung, gewöhnlich Skorbut oder Ödem, betrachten. Gewöhnlich geht dem Ausbruch der Erkrankung schon allgemeine Abmagerung und Gewichtsverlust voraus. Die leichte, sensibelmotorische oder, wie andere Forscher sie nennen, die latente Form, beginnt mit Allgemeinerscheinungen, leichten Verdauungsstörungen, Arbeitsunlust und großer Müdigkeit, aus der sich allmählich eine Schwäche und Unsicherheit in den Beinen entwickeln. Es treten Parästhesien in den Beinnerven auf und an den Unterschenkeln findet man gewöhnlich an verschiedenen Stellen der Haut eine gut umschriebene Gefühllosigkeit. Die vorher häufig etwas gesteigerten Patellarreflexe sind in diesem Stadium gewöhnlich schon erloschen. Eine anfangende Kreislaufschwäche gibt sich kund in vorübergehenden geringen Ödemen und Herzklopfen. Auf diesem Stand kann die Krankheit jahrelang verbleiben, bisweilen etwas zurückgehen oder fast vollkommen verschwinden, bei bestimmten Jahreszeiten (Frühjahr und Herbst) oder Anstrengungen irgendwelcher Art wieder stärker hervortreten. Heftige akute Krankheiten, schwere körperliche Anforderungen oder geistige Erregungen, auch weitergehende Nahrungsverschlechterung kann dann plötzlich, aber auch allmählich die Krankheit in eine mehr akute Form überführen.

Über die Einteilung dieser akuten Formen herrscht eine große Meinungsverschiedenheit, und fast jeder Forscher, der mit der Krankheit praktisch zu tun gehabt hat, möchte sie anders aufteilen, der beste Beweis für die Vielseitigkeit des Krankheitsbildes. Das einzige sichere Kennzeichen soll das Auftreten der Paresen sein, die allmählich in schwere Lähmungen übergehen können. Die Paresen fangen gewöhnlich in den Zehen an und wandern allmählich nach oben; schließlich zeigen sie sich auch in den oberen Extremitäten, ebenfalls in den Fingerspitzen anfangend und zentripetal vorschreitend. Genau

dasselbe Kennzeichen haben wir auch für die experimentelle Polyneuritis, wo die Paresen zuerst möglichst distal, bei Vögeln also in den Füßen, bei den Säugern in den Hinterbeinen zuerst auftreten und allmählich sich zentripetal ausbreiten. Auch bei Polyneuritis finden wir eine sozusagen latente Form, wo noch keine Paresen auftreten, das Krankheitsbild aber von gewöhnlichem Marasmus sich deutlich durch eine gewisse Unbeholfenheit der Tiere auszeichnet, gerade wie in dem Vorstadium der menschlichen Beriberi. Daneben zeigen sich starke Schmerzhaftigkeit und harte Knoten der befallenen Muskulatur (lokaler Tetanus), Fehlen des Patellarreflexes, ausgedehnte Hyperästhesie der Haut und schwere Parästhesien aller Art kennzeichnen die Schwere der Muskel- und Nervenerkrankung. Erst im Ausgang finden wir jedoch völlige Anästhesie und Entartungsreaktion. Sensorium ist bis ans Ende ungetrübt, wenn auch Depressionen häufig sind und selbst geistige Störungen bei vorhandener Disposition auftreten können und die späteren Stadien stets mit schwerster Apathie einhergehen.

### b) Pathologisch-anatomisches.

Untersuchen wir die Nerven von Beriberikranken oder von polyneuritischen Tieren, finden wir im allgemeinen eine deutliche Degeneration der feinsten Nervenendungen, die allmählich zentripetal fortschreitet und schließlich auch im Rückenmark, wohl auch im Gehirn nachweisbar ist. Die Veränderungen der peripheren Nerven bestehen in Markzerfall und folgender Zerstörung des Achsenzylinders bis zum völligen Ersatz durch kernhaltige Neuroplasmazylinder, die Dürck als nervöses Matrixgewebe betrachtet. Diese Anschauung besteht wohl zu recht, denn wenn es auch sogar lange Zeit erfordert, bis die Nerven völlig wiederhergestellt sind, ist es doch erstaunlich, wie auf Vitaminzufuhr die Nervenfunktionen binnen kürzester Frist wiederhergestellt sind. Auch in Nerven, die noch tadellos funktionierende Muskelpartien versorgen, findet man häufig schon ausgedehnte Degenerationen.

Was den pathologischen Anatomen am meisten auffällt, ist dann die Atrophie der Muskulatur in den befallenen Körperteilen, wobei häufig auch eine regelrechte Myositis nachweisbar ist. Die Atrophie unterscheidet sich aber von gewöhnlicher Inanitionsatrophie durch deutliche Degenerationszeichen: die Querstreifung wird undeutlich, die Sarkolemmschläuche sind häufig geplatzt, der Inhalt ist erweicht und verfettet und teilweise ausgetreten. Dabei sind die Kerne auffallend vermehrt.

Ähnliche Verhältnisse können wir auch bei schweren Neuritiden auf anderer Grundlage, ganz besonders bei Intoxikationen beobachten. Deshalb finden wir auch allgemein angenommen, daß die Krankheit eine durch Intoxikation verursachte primäre polyneuritische Nervenerkrankung sei. Nocht (74) machte jedoch schon 1908 darauf aufmerksam, daß zwischen der gewöhnlichen toxi-

schen Degeneration und der Nervendegeneration der Beriberi gewisse grundlegende Unterschiede bestehen, weshalb er die Nervendegeneration als rein atrophisch aufgefaßt sehen wollte. Dafür spricht vor allem, daß selbst in den am schwersten befallenen Nervenbündeln immer noch einzelne Faser vollkommen intakt und leistungsfähig erscheinen, während bei der toxischen Degeneration der ganze Nervenquerschnitt befallen ist.

Die Mediziner sind ganz allgemein der Anschauung, daß immerhin doch das Primäre die Nervendegeneration sei und die Muskelatrophie nur eine Folge davon wäre. Meines Erachtens sprechen aber ganz gewichtige Gründe gegen diese Auffassung. Zunächst tritt nämlich die Muskelatrophie mit anschließender Degeneration der Muskelfaser häufig viel früher als die sichtbaren Nervenläsionen auf und weiter stehen die Nervenläsionen in keinem Verhältnis zu der Schwere der Paresen oder Lähmungen. Zwar behauptete Köninger (7) 1884, daß wir in den Nervenläsionen das Primäre hätten und daß das typische Krankheitsbild erst nach deren Ausbildung zutage treten sollte. Und Vedder und Clark (238, 307), die auch Schädigungen des Gehirns beobachteten, verneinen die periphere Natur der Erkrankung und verlegen die Ausgangsstelle der Symptome direkt in das zentrale Nervensystem. Dabei heben aber gerade dieselben Verfasser in Übereinstimmung mit Eijkman (122) und Cooper (311) sowie Schaumann (310) wiederholt hervor, daß zwischen der Intensität der Lähmung und dem Grad der Nervendegeneration überhaupt kein Zusammenhang nachweisbar ist. Geht man aufmerksam die in der Literatur veröffentlichten Versuchsprotokolle durch, findet man überaus häufig Fälle, wo nicht nur schwere Paresen, sondern sogar vollständige Lähmungen aufgetreten sind, die zum Tode führten, ohne daß überhaupt pathologisch-anatomische Nervenveränderungen nachweisbar waren oder höchstens die Markscheiden schollige Degeneration zeigten, wobei aber im ganzen Querschnitt kein Ausfall an Fasern nachweisbar war. Andererseits finden wir ebenfalls sehr häufig Fälle, in welchen die schwersten Nervenläsionen vorhanden waren, die gesamten Nervenbündel selbst der großen Stämme nur noch vereinzelt eine gesunde Faser aufwiesen und doch überhaupt keine Lähmungen, kaum schwache Paresen vor dem Tode zu beobachten waren.

### c) Formen der Krankheit.

Dies deutet doch offenbar darauf, daß wir es hier nicht mit zwei in kausalem Zusammenhang stehenden Erscheinungen zu tun haben, sondern daß es sich vielmehr um Parallelerscheinungen handelt. Die Paresen und Lähmungen sind offenbar keine Folge der Nervenläsion, brauchen es wenigstens nicht immer und unbedingt zu sein, sondern können ebensogut durch eine primäre Erkrankung der betroffenen Muskeln erklärt werden. Häufig genug ist man sogar versucht anzunehmen, daß die Nervendegeneration, wo sie nur wenig ausgebildet

ist, vielmehr eine Folge der Degeneration und Stillegung der innervierten Muskeln sei.

Die wahrscheinlichste Deutung wird die sein, daß sowohl Nerven wie Muskelfasern infolge irgendeines Mangels in der Nahrung mehr oder minder gleichzeitig degenerieren und atrophieren. Dafür spricht weiter auch die Tatsache, daß die Krankheit stets durch starke Gewichtsverluste eingeleitet wird, und wir haben schon oben erwähnt, daß sowohl Stickstoff- als Aschenbilanz schon lange vor dem Ausbruch der Krankheit negativ sind. Dies Symptom ist so allgemein, daß man versucht sein könnte, als Charakteristikum für die Krankheit in erster Linie die Degeneration der Muskulatur hervorzuheben.

Wir finden aber überaus häufig diese „trockene" Beriberi mit Ödem zu sog. „feuchter" Beriberi vergesellschaftet. Die Ödeme treten genau wie die Paresen distal auf und schreiten von den Fußspitzen bzw. von den Fingern körperwärts vor. Allmählich werden die ganzen Beine, der Unterleib, schließlich auch Brust und Hals davon befallen und das Gesicht kann bis zur Unkenntlichkeit aufschwellen; besonders gewöhnlich ist Hydroperikard. Bei dieser Krankheitsform ist das Herz meist schlaff dilatiert, ohne Klappenfehler oder Muskelhypertrophie. Der Puls ist regelmäßig, aber schwach und schnell. In länger andauernden, schwereren Fällen kann durch Überanstrengung des Herzens wirkliche Insuffizienz der erweiterten Ostien mit Klappengeräuschen auftreten. Der Urin ist stets stark vermindert, reich an Uraten, aber gewöhnlich ohne Eiweiß oder Zylinder, ein Beweis, daß die Nieren nicht irritiert sind. In dieser Krankheitsform wird selbstverständlich die Muskelatrophie durch die Wasseransammlung verdeckt und selbst die Paresen werden mehr oder minder undeutlich. Daß aber die Muskelatrophie auch in diesen Fällen vorhanden ist, zeigt sich sofort, wenn man durch Ruhelage und geeignete Diät für die Heilung der Ödeme sorgt. Unter enormer Steigerung der Harnmenge verschwinden dann die Ödeme überraschend schnell und leicht und wir haben wieder vor uns das typische Bild der atrophischen Beriberi.

In gewissen Fällen können wir noch eine dritte Form von Beriberi beobachten, die sich eigentlich nur als eine außerordentliche Verschlimmerung der hydropischen Form darstellt. Während sowohl die atrophische wie die hydropische Form ziemlich chronisch verlaufen, unter Umständen jahrelang andauern können, entwickelt sich das Bild der akutkardialen Form meist sehr rasch, häufig im Laufe einiger Stunden, und zeigt in dem Verlauf einen höchst akuten Charakter, der schon in wenigen Stunden durch Herzschwäche zum Tod führen kann. Als auslösende Ursache kommt gewöhnlich irgendeine starke plötzliche Anforderung, sei es durch körperliche oder seelische Überanstrengung, durch das Hinzustoßen einer akuten Erkrankung oder durch irgendeine Operation. Es tritt sofort schwerstes Krankheitsgefühl mit hoch-

gradiger Präkordialangst, außerordentlich beschleunigter krampfhafter und angstvoller Atmung, schwerster Zyanose und heftiges, mitunter blutiges Erbrechen auf. Temperatur ist gewöhnlich normal, Puls gut gefüllt, aber weich und hochfrequent bei niedrigem Blutdruck; das Herz schlägt in wildestem Takt, die auf die großen Gefäßstämme übertragen wird. Als selbstverständliche Folge tritt sehr schnell Urinverminderung, schließlich Anurie mit starker Ödembildung auf. Das Ende kommt im Kollaps mit Zwerchfellähmung, Lungenödem, fliehender Puls und häufig getrübtem Sensorium oder in ausgesprochenem Koma.

Will man der Ätiologie der Beriberi nähertreten, hat man offenbar also mit drei Hauptsymptomen zu rechnen. Als m. E. am meisten charakteristisches Symptom haben wir die Muskelatrophie und Muskeldegeneration zu betrachten, deren Folge eben die Paresen oder Lähmungen sind. Zweitens müssen wir die Nervendegeneration beachten, die wir aber erst bei stärkerer Ausbildung für die Lähmungserscheinungen mitverantwortlich machen können, wenn wir nicht mit vielen medizinischen Autoritäten annehmen wollen, daß durch die krankmachenden Faktoren eine funktionelle Schädigung der Nerven schon lange vor der anatomischen Schädigung verursacht wird. Es fällt allerdings schwer, an eine solche funktionelle Schädigung zu glauben, wenn es immer wieder in den Versuchsprotokollen heißt, daß die Reizleitung noch erhalten war. Als drittes Moment schließlich haben wir die Herzschwächung und Ödembildung anzusehen.

## 6. Analyse der Erscheinungen.

### a) Bedeutung der Symptome.

Im Vorhergehenden haben wir gesehen, daß diese drei Momente ziemlich unabhängig voneinander auftreten können, wenn auch die Muskeldegeneration stets vorhanden zu sein scheint. Dasselbe ist auch der Fall bei der künstlichen Ernährungspolyneuritis, die allerdings fast stets mit mehr oder minder großer Ödembildung verbunden ist. Wenn manche Forscher annehmen, daß man bei der Polyneuritis zwischen drei Formen zu unterscheiden hätte: einfache Neuritis, Neuritis mit allgemeiner Schwäche und Hinfälligkeit und akuteste Polyneuritis ohne eigentliche Neuritis, aber mit größter Hinfälligkeit und Schwäche verbunden, kann ich mich des Verdachtes nicht erwehren, daß bei der am seltensten vorkommenden ersten Form die vorhandene Atrophie eben durch die Ödembildung verdeckt ist. Denn auch bei der experimentellen Polyneuritis finden wir stets, daß die Krankheit erst auftritt, nachdem schon eine hochgradige Abmagerung mit 23—30% Gewichtsverlust stattgefunden hat. Manche Autoren waren zwar geneigt, diese Gewichtsverluste darauf zurückzuführen, daß die Tiere bei der einseitigen Kost sehr bald die Freßlust verlieren und

dann nicht genügend zu sich nehmen. Gegenüber derartigen Einwänden wird aber immer wieder darauf hingewiesen, daß die Gewichtsverluste gewöhnlich fast sofort mit dem krankmachenden Ernährungsregime einsetzen und schon bedeutende Höhe erreichen können, bevor die Tiere die Freßlust verlieren. Sogar als Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne (145) zur forcierten Zwangsfütterung (Stopfen) griffen, sahen sie stets zuerst wenigstens 21% Gewichtsverlust eintreten, bevor die Krankheit manifest wurde. Allerdings gelang es Fraser und Stanton (108) in einem Versuch durch Zwangsfütterung mit poliertem Reis, die Tauben annähernd auf Gewichtskonstanz zu halten, nebenbei gesagt mit dem Erfolg, daß die Krankheit noch schneller ausbrach. Von diesem hochinteressanten Versuch scheinen keine anatomischen Untersuchungen gemacht worden zu sein, es ist aber sehr wohl möglich, daß die Gewichtskonstanz teils durch Ödembildung, teils durch Fettansatz erreicht worden ist und daß trotzdem schwere Muskeldegenerationen eingetreten sind. Jedenfalls liegen aber hier so ganz exzeptionelle Verhältnisse vor, daß man diese Versuche für die Frage nach der Ätiologie nicht verwerten kann, solange nicht die anatomische Untersuchung bekanntgegeben wird.

Die Entstehung der Ödeme bei Beriberi ist offenbar ganz sekundärer Natur und hat mit der eigentlichen Krankheit nichts zu tun. Ich habe den Ödemkrankheiten überhaupt ein Kapitel für sich gewidmet und wir werden da Gelegenheit finden, auch auf das Auftreten der Ödeme bei Beriberi zurückzukommen. Wir haben es hier offenbar mit einer interkurrenten Krankheit zu tun, ebenso wie viele Autoren auf die häufige Vergesellschaftung von Beriberi und Skorbut aufmerksam machen.

Sollten die Muskeldegenerationen und die Nervendegenerationen unabhängig nebeneinander herlaufende Symptome sein, so könnte man annehmen, daß in der Nahrung vielleicht zwei Klassen von Vitaminen enthalten seien, von denen das Fehlen der einen die Nervenläsionen, das Fehlen der anderen die Muskelläsionen veranlassen würde. Für diese Annahme spricht vieles, ganz besonders daß heutzutage wohl die meisten Autoren eben zwei verschiedene Vitaminklassen annehmen. Doch scheinen diese beiden Klassen andere Wirkungen zu haben, als sie nach der oben gemachten Annahme zu erwarten wären. Um hier klar zu sehen, müssen wir die in dem Schrifttum vorhandenen Angaben hierüber etwas ausführlicher betrachten.

Zunächst müssen wir im Gedächtnis behalten, daß nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren ein natürliches Nahrungsmittel, sofern es überhaupt wirksam ist, bei Beriberi ebensowohl wie bei Polyneuritis nicht nur ein Symptom zum Schwinden bringen, sondern überhaupt die ganzen Symptomkomplexe verheilen. Es ist nun gleichgültig, ob wir z. B. bei Beriberi die starkwirkenden Reiskleien oder Bohnen oder grünen Gemüse oder die schwächer-

wirkenden, wie Milch verabreichen. Ist die Gabe hinreichend, erfolgt volle Wiederherstellung. Aber diese Verhältnisse ändern sich sofort, wenn wir als Heilmittel Auszüge aus den betreffenden Substanzen verwenden, und Schaumann (361) hebt ausdrücklich hervor, daß nicht nur die quantitative, sondern auch die qualitative Wirkung um so geringer wird, je weiter die Reinigung der Präparate vorschreitet. Vedder (314) macht z. B. darauf aufmerksam, daß die Rohvitamine als antineuritisches Heilmittel auf gleiche Mengen Ursprungssubstanz bezogen schon 20—30mal weniger wirksam als in der ursprünglichen Substanz sind. Gleichzeitig aber verschwindet auch die universelle Wirkung und die verschiedenen Extrakte zeigen eine ganz verschiedene Wirkung.

Eben dieses Verhalten hat dazu geführt, daß eine ganze Reihe Autoren (284, 375, 516, 619, 666, 683, 691, 731, 874, 1040, 1066 usw.) mindestens zwei Vitamine als zur Heilung notwendig betrachten. Es mag an die Behauptungen von Funk (273) erinnert werden, wonach die von ihm aus Reiskleie oder Hefe isolierten Basen einzeln wirkungslos waren, in Kombination aber die Lähmungen aufzuheben vermochten.

### b) Wirkung der Funkschen Vitamine.

Einzelne Forscher betrachten die Vitamine als wirkliche Heilmittel. So sollen sie nach einer ersten Angabe von Funk (375) tatsächlich die Heilung der polyneuritischen Tiere herbeiführen, und dieselbe Meinung äußert auch Segawa (313). Dem letzteren ist aber doch aufgefallen, daß der Marasmus durch die Vitamine gar nicht beeinflußt wird, was ihn dazu führt, den Marasmus als ein sekundäres Symptom zu betrachten, das eine Folge einer durch die Einseitigkeit der Nahrung bewirkten Unterernährung sei. Wir haben ja oben darauf hingewiesen, wie alles darauf hindeutet, daß diese Auffassung falsch ist. Der Marasmus ist kein Sekundärsymptom, sondern überhaupt das erste und grundlegende Symptom. Neben diesem laufen eben die Paresen und Lähmungen als zweites Charakteristikum, und beide zusammen geben das typische Bild der Beriberi.

Schon in seinem Vortrage in Berlin 1911, wo Schaumann zum ersten Male die märchenhafte Wirkung der Vitamine auf gelähmte polyneuritische Tauben experimentell vorführte, betonte dieser äußerst vorsichtige Forscher, daß die anscheinende Gesundheit der Tauben durchaus nicht mit Heilung gleichbedeutend sei. In der Reiskleie müßten noch Substanzen vorhanden sein, die zusammen mit den Vitaminen erst eine wirkliche Heilung herbeiführten; würden diese Stoffe nicht zugeführt, so müßten die Tiere trotz der Hebung der Lähmungen doch sterben. Etwa ein Jahr später geben dann Strong und Crowell (223) an, daß alkoholische Auszüge aus Reiskleie als Zugabe zu

einer Ernährung mit poliertem Reis überhaupt keine Lähmungen aufkommen lassen und bei schon polyneuritischen Tieren selbst sehr schwere Lähmungen binnen wenigen Stunden bis wenigen Tagen beseitigen, daß diese Auszüge aber doch nicht den Tod der Versuchstiere verhindern können. Vedder und Clark (238, 307) fanden, daß die alkoholischen Kleieauszüge nur bei der fulminanten Form von Polyneuritis wirksam sind, indem die Lähmungen beseitigt werden. Später machen Vedder und Williams (284) darauf aufmerksam, daß die verschiedenen Erscheinungen bei Beriberi zu ihrer Heilung verschiedene Vitamine nötig haben. Während die Lähmungserscheinungen und nur diese durch die mit Phosphorwolframsäure fällbaren Funkschen Vitamine beseitigt werden, kann das Filtrat von diesem Niederschlage nicht die Lähmungen beeinflussen, zeigt aber eine deutliche Heilwirkung gegenüber der Atrophie. Und in seiner großen Arbeit von 1914 wiederholt Schaumann immer wieder, daß die Funkschen Vitamine nur die Lähmungen beeinflussen, während die alkoholextrahierten Kleien noch volle Schutz- und Heilwirkung ausüben.

Noch kräftiger wirksam als die alkoholischen Kleieauszüge sind die mit Wasser oder mit schwach salzsäurehaltigem Wasser aus Reiskleie hergestellten Extrakte. Diese bewirken ebenfalls eine prompte Heilung der Paresen und Lähmungen, zeigen aber daneben etwas stärkere Einwirkung auf das Allgemeinbefinden und setzen die Gewichtsverluste etwas herab (361). Wird Hefe in derselben Weise mit 0,3% Salzsäure enthaltendem Wasser extrahiert, sind die Wirkungen ähnlich, aber noch weit kräftiger. Das gegen Lähmungen wirksamste Extrakt erhielt Schaumann (361), indem er die entfettete Hefe zuerst mit 10proz. Schwefelsäure hydrolysierte, aber die daraus bewirkten Extrakte zeigten nur eine hochgradige Schutzkraft bzw. Heilwirkung gegenüber den Lähmungserscheinungen. In derselben Weise zeigen die aus Katjang hidjoe nach Verdauen mit Pepsin und Salzsäure hergestellten Präparate wohl eine Wirkung gegen Paresen und Lähmungen, können aber weder Gewichtsverluste noch Abmagerung verhindern, und nach Voegtlin und Towles (266) waren die wässerigen Extrakte aus Ochsenrückenmark nur gegen die Lähmungserscheinungen wirksam. Vedder (307) machte die Beobachtung, daß ungenügende Vitaminmengen anfangs Lähmungen und Paresen verhindern und die Inkubationszeit bis zu einem Jahr verlängern, dagegen weder Abmagerung noch Gewichtsverlust verhindern können; der Tod tritt dann gewöhnlich sehr plötzlich ein. Schaumann (361) macht einmal eine ähnliche Angabe: der Zusatz ungenügender Mengen alkoholischen Hefeextraktes zu einer Nahrung von poliertem Reis verhindert wohl das Auftreten von Paresen, und trotzdem die Gewichtsverluste eher größer als bei den Kontrolltieren ohne Vitaminzulage waren, lebten die Tiere doch länger, und zwar anscheinend in vollster Gesundheit, bis plötzlich schwerste Lähmungen auftraten und die Tiere dann in kürzester Zeit eingingen.

### c) Unterschiede in der Wirkung von Funks Vitamin und von wasserlöslichem B oder D.

Williams und Seidell (560) teilen einige interessante Beobachtungen mit. Bei einer Ernährung von poliertem Reis werden durch Fullererdeadsorbat aus dem Hefeautolysat die Lähmungen beseitigt und gleichzeitig war auch eine deutliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens zum Besseren nachweisbar. Wurde aber das Adsorbat mit verdünnten Alkalien behandelt, konnte man wohl durch die erhaltenen Lösungen die Lähmungserscheinungen beseitigen, aber das Präparat war jetzt ohne Einwirkung auf das Allgemeinbefinden. Im ursprünglichen Hefeautolysat aber war die Alkaliwirkung eine umgekehrte: beim längeren Stehen desselben nach Alkalisieren war die Schutz- und Heilwirkung gegenüber den Lähmungserscheinungen vollkommen erloschen, aber die Lösungen zeigten immer noch eine deutliche verbessernde Einwirkung auf die Allgemeinerscheinungen bei der Ernährung mit poliertem Reis. Diese Beobachtungen sind zwar ohne Bestätigung geblieben, aber man weiß doch, daß von Fullererde das Vitamin ziemlich rein adsorbiert wird, und da bei dieser physikalischen Reaktion eine Zersetzung des wirksamen Prinzips ziemlich ausgeschlossen sein muß, kann man davon die reinste Vitaminwirkung erwarten. Nun haben Emmet und McKim (666) tatsächlich bestätigen können, daß dieses Adsorbat bei polyneuritischen Tauben nur die Lähmungserscheinungen beseitigt, aber vollkommen ohne Einwirkung auf Abmagerung und Gewichtsverlust der Tiere war. Diese Verfasser ziehen deshalb den Schluß, daß zur Beseitigung oder Verhütung des Marasmus außer den Vitaminen noch gewisse andere, bisher unbekannt gebliebene Stoffe in der Nahrung vorhanden sein müssen.

Sugiura (776) gibt an, daß sowohl das alkoholische Extrakt aus Möhren wie auch die nach seinem Verfahren erhaltene kristallisierte Substanz aus Hefe eine starke Heilwirkung gegenüber den Lähmungserscheinungen in akuten Fällen ausübten, dagegen den Marasmus unbeeinflußt ließen und in chronischen Fällen vollkommen versagten. Auch Weill und Mouriquand (731) fanden eine Wirkung des Vitamins nur bei akuten Lähmungen; bei chronischer Beriberi scheinen nach ihnen tiefgehende Störungen entstanden zu sein, die von Vitamin nicht beeinflußt werden. Auch Abderhalden und Schaumann (803) betonen ausdrücklich, daß die Eutonine die nervösen Störungen schnell und sicher beseitigen, sonst aber ohne Einfluß sind, während die Ausgangsmaterialien, Reiskleie und Hefe, vollständige Heilung herbeiführen. Interessant ist auch, daß, während der alkoholische Hefeauszug (361) wohl Lähmungen beseitigen bzw. verhindern kann, der Einfluß desselben auf die Gewichtsverluste eher verschlimmernd war. Dagegen war selbst viermal mit größeren

Alkoholmengen extrahierte Hefe imstande, die Krankheit zu verhüten oder vollständig zu heilen, wobei die Gewichtsverluste (6—7%) sehr gering waren.

McCollum und Simmonds (691) kommen auf Grund ihrer Arbeiten zu dem Resultat, daß nur die nervösen Störungen auf Vitaminmangel beruhen, und zu demselben Schluß kommen auch Hopkins und seine Mitarbeiter (1066).

Vorstehende Angaben stellen nur ein kleines Extrakt aus der Literatur dar; alle Angaben gehen im übrigen in derselben Richtung, und es würde zuweit führen, wollten wir sie hier alle aufführen. Cooper (269), der dieselben Erfahrungen gemacht hatte, machte sogar den Versuch, die Mengen gesondert zu bestimmen, die von einem Nahrungsmittel minimal dazu nötig sind einmal die Lähmungserscheinungen, das andere Mal die Gewichtsverluste bei einer Ernährung mit poliertem Reis zu verhindern:

| | Lähmungserscheinungen verhindern | | Gewichtsverlust verhindern | |
|---|---|---|---|---|
| | frisch | getrocknet | frisch | getrocknet |
| Preßhefe | 2,5 g | 2,5 g | 2,5 g | 0,5 g |
| Eigelb | 3,0 g | 1,5 g | 10,0 g | 5,0 g |
| Gerste, ungeschält | 3,7 g | 3,2 g | 7,5 g | 6,5 g |
| „ geschält | 5,0 g | 4,5 g | 10,0 g | 9,0 g |
| Rinderherz | 5,0 g | 2,0 g | 5,0 g | 2,0 g |
| Schafhirn | 12,0 g | 2,5 g | 3—6 g | 0,6—1,2 g |
| Linsen | 15,0 g | 3,0 g | 30,0 g | 6,0 g |
| Rindfleisch, mager | 20,0 g | 5,0 g | 20,0 g | 5,0 g |

Fischfleisch erwies sich als ziemlich unwirksam: 10 g Hecht war ohne Einfluß sowohl auf die Lähmungserscheinungen wie auf den Gewichtsverlust.

Manche Forscher sträuben sich zwar, noch mehr unbekannte Substanzen in der Nahrung anzunehmen, die von lebenswichtiger Bedeutung sein sollten. Man hatte schon unbestreitbar das Vorhandensein eines lebenswichtigen Stoffes in Fetten nachgewiesen, das eben durch seine Fettlöslichkeit absolut von dem antineuritischen Prinzip unterschieden war, und Stepp (517) hatte überdies experimentell nachgewiesen, daß Vitamin nicht den fettlöslichen Faktor A, aber umgekehrt auch nicht A das Vitamin ersetzen könnte. Da alle anderen Stoffe wasserlöslich sind, nahm man an, daß es nur ein lebenswichtiges wasserlösliches Prinzip gäbe, eben das Vitamin, und z. B. McCollum und seine Mitarbeiter (490) sträubten sich sehr lange, irgendwelche andere für Gesundheit und Leben notwendige Faktoren unbekannter Natur annehmen zu wollen. Da aber eben durch McCollums eigene Arbeiten außer allem Zweifel gestellt war,

daß in den natürlichen Nahrungsmitteln auch wasserlösliche Stoffe vorhande sind, die für das Wachstum unumgänglich notwendig sind, zögerten die amerikanischen Gelehrten nicht dieses wachstumsfördernde, wasserlösliche Prinzip B mit dem Funkschen Vitamin zu identifizieren. Tatsächlich zeigen die wasserlöslichen antineuritischen Stoffe in vielen Hinsichten ein ähnliches Verhalten gegenüber Hitze und Reagenzien, das eine derartige Annahme rechtfertigen könnte. Schon Eddy (564) machte darauf aufmerksam, daß das wachstumsfördernde Prinzip aus einem Pankreasextrakt ebenso wie das Vitamin von Lloyds präparierter Fullererde adsorbiert und durch Phosphorwolframsäure gefällt wird, und daß diese Präparate auch antineuritische Wirkung zeigten. Dasselbe zeigte Drummond (619) für das Antineuritikum und das Wachstumshormon in Hefe, weshalb er sie als identisch betrachten möchte. Und Lecoq (1076) bezeichnet das Wachstumshormon als löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Fettlösungsmitteln, widerstandsfähig gegen Säuren, aber empfindlich gegen Alkalien, adsorbierbar durch kolloidales Tonerde- oder Eisenoxydhydrat und zerstörbar durch längeres Erhitzen auf 120°.

Wenn also Drummond (874) und noch 1922 verschiedene andere englische Autoren (1194, 1554) das wasserlösliche Antineuritikum als identisch mit dem Komplettin B betrachten, hatten sie sicherlich gute Gründe dafür. Noch stärkere Gründe aber sprechen gegen diese Annahme. Schon 1913 hatte Funk (324) selbst darauf aufmerksam gemacht, daß eine vitaminreiche Nahrung doch ungeeignet sein kann, das Wachstum und selbst Körpergleichgewicht zu erhalten. Abderhalden und Ewald (683) wie auch Abderhalden und Schaumann (803) betonen ausdrücklich, daß polierter Reis mit vitaminreichen Extrakten immer noch keine vollwertige Nahrung ergibt, während polierter Reis mit Zusatz einer den Extrakten entsprechenden Menge Reiskleie wohl imstande ist, das Leben normalerweise zu erhalten. Und Hopkins (202) hatte schon 1912 darauf aufmerksam gemacht, daß die verschiedenen Vitaminpräparate das Wachstum nicht erhalten können, daß dagegen wässerige Auszüge aus der Kleie oder aus Hefe ein normales Wachstum ergaben.

### d) Unterschiede zwischen wasserlöslichem B und wasserlöslichem D.

Aus diesen Resultaten könnte man den Schluß ziehen, daß wohl ein Unterschied zwischen Vitamin und Wachstumsförderer bestände, daß der Wachstumsförderer aber mit dem noch unbekannten wasserlöslichen Stoff identisch sei, der neben den Vitaminen zur völligen Heilung von Beriberi und Polyneuritis noch erforderlich sei. Eine solche Identität nimmt z. B. Bostock (619) für die Stoffe in Reis, Byfield (1153) für die in Apfelsinensaft und Eddy und Stevenson (1205) für die in der Reiskleie an. Und Abderhalden (1040) hatte

für die Hefe nachgewiesen, daß das Antineuritikum im Gegensatz zu dem Vitamin, aber in Ähnlichkeit mit dem eigentlichen Wachstumsförderer so gut wie unlöslich in Alkohol sei.

Zu einem anderen Resultat kommt man, wenn man z. B. die Versuche von Osborne und Mendel (783) über den Komplettingehalt der verschiedenen Teile des Weizenkorns aufmerksam studiert. Wir haben schon früher gesehen, daß das antineuritische Prinzip beim Weizenkorn im Keimling konzentriert ist, der sehr reich daran ist, während die Samenschale etwas weniger davon enthält und das Endosperm nur äußerst geringe Mengen beherbergt. Nach den Versuchen der oben genannten Verfasser kann man nun mit Weizenkeimlingen als einziger Komplettinquelle wachsende Ratten wohl vor Gewichtsverlusten bewahren, aber nicht zum Wachsen bringen. Das Endosperm enthält wohl weniger wasserlösliche Komplettine überhaupt, aber doch kann es in Mischung mit dem Keimling das Wachstum der Ratten unterhalten, das nur dann möglich ist, wenn der Gehalt des Endosperms an Wachstumshormon größer als der des Keimlings ist. Im Keimling müssen also die wasserlöslichen Komplettine in der Hauptsache aus Funks Vitaminen und dem bisher unbekannten wasserlöslichen antineuritischen Prinzip bestehen, während im Endosperm sowohl Funks Vitamin als das Antineuritikum so gut wie fehlen, dafür aber das Wachstumshormon in genügender Menge vorhanden ist.

In ähnlicher Weise kann man den Befund von Sugiura und Benedikt (980) deuten. Eine Kost von Bananen und Kasein genügt wohl zur Erhaltung der säugenden Rattenmutter, besonders wenn noch das antineuritische Prinzip in Form von 0,5% Hefe der Nahrung hinzugefügt wird. Die bei dieser Nahrung abgesonderte Milch ist aber nicht imstande, das Wachstum der Nachkommenschaft zu unterhalten. Der Fehler hierbei kann nicht in dem Eiweiß liegen, denn durch andere Versuche wissen wir schon, daß das Bananeneiweiß durch Kasein suffizient wird. Es kann auch nicht an mangelnden Mineralstoffbestandteilen liegen, denn das Überwiegen der Bananen garantiert einen Basenüberschuß der Nahrung, und die vielleicht fehlenden Kalksalze könnten bequem durch das Knochensystem des Muttertiers geliefert werden. Als deshalb eine Zugabe von 0,5% eiweißfreier Milch eine suffiziente Milchproduktion ermöglichte, mußten die Verfasser annehmen, daß in der Milch eben noch irgendein organischer Stoff vorhanden sei, der für das Wachstum wesentlich sei und der in der bisherigen Nahrung nicht oder nur in ungenügender Menge vorhanden gewesen war. Dieser Stoff muß also ein anderer als der antineuritische Stoff sein, denn daran war ja die Hefe reich. Man könnte allerdings noch annehmen, daß der antineuritische Stoff schon in verhältnismäßig kleinen Mengen Polyneuritis verhindern und Gewichtsverluste verhüten könnte, daß aber zur Erzielung eines Wachstums größere Mengen davon nötig wären, als die hier ver-

wendete Hefegabe enthielt. Das nötige Mehr wäre dann durch die Milch zugeführt worden. Wir werden aber gleich sehen, daß diese Deutung, so naheliegend sie auch ist, doch nicht haltbar ist. Denn daß tatsächlich auch die Hefe Wachstumshormon enthält, geht aus den Versuchen von Osborne und Mendel (1131) hervor, wonach bei ungenügender Milchgabe durch eine geringe Hefegabe ein normales Wachstum hervorgerufen wurde.

Loeb und Northrop (569) fanden zwar, daß das Wachstumshormon in der Hefe weit hitzebeständiger als das Antineuritikum sei, im Gegensatz zu diesem aber durch Alkohol vernichtet würde. Da dieser Befund aber mit Fliegenlarven als Versuchstieren erhoben wurde, ist es wohl kaum angängig, ihn auch als für höhere Tiere beweisend zu betrachten. Dasselbe gilt in noch höherem Maße für die Versuche von Emmet und Stockholm (1203), Eddy und Stevenson (1205), Miller (1286) und Whipple (1287), die als Kontrollobjekte wachsende Hefen benutzten, denn weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die dabei erzielten Beeinflussungen des Hefewachstums auf eine Menge anderer Faktoren zurückzuführen ist: bessere Salzmischungen, Kohlenhydrate usw.

Daß aber tatsächliche Unterschiede zwischen dem wasserlöslichen Antineuritikum und dem Wachstumshormon B bestehen, geht aus den Versuchen von Emmet und Luros (1202) bei Tauben und Ratten bei einer Ernährung mit ungeschliffenem Reis deutlich hervor. Dabei wurde gefunden, daß das Antineuritikum wohl einstündigem Erhitzen auf 120° bei 15 Pfund Druck widersteht, durch zweistündiges Erhitzen auf 120° im Luftofen aber teilweise und in derselben Zeit unter obigem Druck bereits völlig zerstört wird. In Extrakten zeigte sich das Antineuritikum noch empfindlicher gegen die Hitze. Dagegen war das Wachstumshormon unter diesen Bedingungen nicht merkbar verändert worden. McCollum hat später in einer Arbeit mit Parsons (1300) Erfahrungen gemacht, die auch ihn zu einer anderen Auffassung geführt haben: beim Kochen von Milch wird nämlich das antineuritische Prinzip schneller zerstört als das Wachstumshormon.

Wenn Funk und McAllum (563) angeben, daß die wachstumsfördernde Substanz bei der Reinigung über Phosphorwolframsäure- und Silberfällung unbeständiger und leichter zerstörbar als das antineuritische Prinzip sei, können wir dies wohl kaum als einen Beweis für die Verschiedenheit der beiden Stoffe benutzen, da die benutzte Methodik zur Isolierung des Wachstumshormons offenbar vollkommen fehlerhaft gewesen ist. Sie schloß sich getreu der Funkschen Vitaminisolierung an, weshalb man annehmen muß, daß das schließlich erhaltene Präparat nur ein durch Wachstumshormon verunreinigtes Vitamin gewesen ist. Dies um so mehr, da einerseits die Verfasser angeben, die schließlichen Präparate seien den Funkschen Vitaminen ganz analog, und andererseits von anderen Forschern erwiesen wurde, daß sowohl das Wachstums-

hormon als das antineuritische Prinzip höchstens von dem Phosphorwolframniederschlage als Verunreinigung in geringen Mengen mitgerissen wird.

Mehr beweisend erscheint mir die Angabe von Sugiura und Benedikt (967), wonach das Wachstumshormon durch Radiumbestrahlung vernichtet wird, während das Antineuritikum, wie schon oben erwähnt wurde, dadurch nicht verändert wird. Sehr wichtig ist auch die Untersuchung von Verzar und Bögel (1270), wonach das Wachstumshormon bei Injektion weder die Drüsensekretionen noch den Blutdruck beeinflussen, während das Antineuritikum, wie wir später sehen werden, eine spezifische Drüsenwirkung besitzt.

Fassen wir alle diese Momente zusammen, müssen wir wohl der zuerst von Mitchell (979) ausgesprochenen Vermutung zustimmen, daß die Vitamine, die wasserlöslichen antineuritischen Stoffe und die wasserlöslichen wachstumsfördernden Stoffe drei verschiedene Stoffklassen darstellen.

### e) Verhalten der Drüsen.

Zur Vervollständigung des Bildes müssen wir uns noch etwas mit den anatomischen und physiologischen Wirkungen des Vitaminmangels oder der Vitaminzufuhr beschäftigen. Zur Ergänzung muß noch darauf hingewiesen werden, daß Funk auch Veränderungen am Gehirn nachgewiesen hat: das polyneuritische Gehirn enthielt bedeutend weniger Stickstoff und 20% Phosphor weniger als das normale Gehirn (197). Schon Schaumann macht darauf aufmerksam, daß nicht nur die Muskeln, sondern auch die Drüsen ganz allgemein verkümmern. Portier (1103), van Driel (1139) und Bierry, Portier und Randoin (1197) bekunden übereinstimmend mit vielen anderen dasselbe: bei Vitaminmangel atrophieren Hoden, Milz, Eierstöcke, Pankreas, Herz, Leber, Nieren, Magen, Tyreoidea und das Gehirn, abnehmend ungefähr in der angegebenen Reihenfolge. Bei den Drüsen wird das parenchymatöse Gewebe allmählich eingeschmolzen und durch Bindegewebe ersetzt, in den Hoden verschwinden allmählich die Spermatozoen ganz. Die Absonderung von Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Galle, Bauchspeichel und Darmsaft läßt nach und hört teilweise ganz auf. Im Gegensatz zu den anderen Drüsen vergrößern sich dagegen Hypophyse und Nebennieren; die Adrenalinabsonderung scheint stark abzusinken, obgleich der Gehalt der Nebennieren daran eher vergrößert als verkleinert ist.

Bei Vitaminzufuhr ändert sich das Bild sehr rasch, die Drüsenabsonderungen fangen wieder an zu fließen und die atrophische Degeneration verschwindet allmählich. Bei jungen Tieren werden selbst fast vollständig bindegewebsartig entartete Hoden allmählich wieder normal und fangen wieder an Spermatozoen zu produzieren (1107). Die Verdauungssäfte fließen wieder, und der Appetit,

der vorher vollkommen fehlte, geht oft in wahren Heißhunger über. Außerordentlich bezeichnend ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung von Fletscher, die von Fraser und Stanton 108) zitiert wird: wenn auf dem Höhepunkt der experimentellen Polyneuritis die Taube jede Nahrungsaufnahme verweigert und sie dann zwangsgefüttert wird, bleibt der Reis unverändert in dem ausgedehnten Kropf liegen. Wenn man jetzt eine kleine Menge Reispolierabfälle in den Kropf hineinführt, wird der aufgehäufte Reis schnell gelöst und die normale Verdauungskraft kehrt mit erneuter Freßlust zurück. Uhlmann (632, 755) hat genau die Wirkung der Vitaminzufuhr (er benutzte das Handelspräparat Orypan) bei polyneuritischen Tieren, sowohl Vögeln wie Säugetieren, untersucht. Dabei fand er im allgemeinen, daß die Vitamine dieselben Wirkungen entfalten, ob sie in den Verdauungskanal eingeführt oder unter die Haut oder in die Blutbahn injiziert werden. Vor allen Dingen scheint dabei die Tätigkeit der parasympathisch innervierten Drüsen mächtig angeregt zu werden. Die Wirkung ähnelt häufig, aber doch nicht ganz, der von Pilokarpin, Muskarin oder Cholin und wird wie diese durch Atropin vollkommen aufgehoben. Im einzelnen erwähnt Uhlmann die Steigerung der Absonderung von Nasenschleim, Tränen, Schweiß, Speichel, Magensaft, Galle, Pankreas, Darmsaft, und seine Beobachtungen werden von Voegtlin und Myers (921) sowie von Wilcox (1036) hinsichtlich Magensaft, Gallenfluß, Pankreassaft und Darmsaft bestätigt. Nach Uhlmann ist die anregende Wirkung auf den Pankreas der von dem Sekretin ähnlich, jedoch nicht ganz so kräftig, und der Verfasser macht darauf aufmerksam, daß das Sekretin bei der Vitamindarstellung aus Verdauungsorganen mit in den Vitaminfraktionen enthalten sein muß.

Wilcox macht darauf aufmerksam, daß bei der Vitamindarreichung auch die innersekretorischen Drüsen wieder restituiert werden, doch finden wir nirgends eine Andeutung, wie die hypertrophierten Hypophysen und Nebennieren sich dabei verhalten: ob auch sie wieder restituiert werden oder vergrößert bleiben.

Auf Vitamininjektion reagieren nicht nur die quergestreiften Muskeln, sondern auch die ganze glatte Muskulatur wird kräftig angeregt. Auch hier haben wir ungefähr dieselbe Wirkung, wie nach Injektion von Pilokarpin, Muskarin oder Cholin, und auch hier kann die Wirkung durch kleine Atropingaben aufgehoben werden. Auf das Herz wirkt das Vitamin wie eine starke Vagusreizung, und die kräftige Herzarbeit geht auf die Arterien in Form von einem kräftigen Aktionspuls über. Die Arterien werden erweitert, und der Blutdruck sinkt.

Die Tatsache, daß im Gegensatz zu allen anderen Drüsen Hypophyse und Nebennieren hypertrophieren, muß selbstverständlich ganz besondere Aufmerksamkeit erwecken. Um so eigentümlicher ist es, daß wir über diese Eigentümlich-

keit der Hypophyse im gesamten Schrifttum gar keine weiteren Andeutungen finden, obgleich doch offenbar dieses auf ganz besondere Abwehrmaßregeln seitens des Organismus hinweist. Durch den Vitaminmangel werden offensichtlich Störungen im intermediären Haushalt verursacht, zu deren Abwehr die Tätigkeit von Hypophyse und Nebennieren bis zur Überanstrengung vergrößert werden; das ist wohl die einzige Erklärung für die auffallende Hypertrophie. Aber welche Rolle das Hypophysenextrakt dabei spielt, ist noch gar nicht bekannt, obgleich es doch direkt zum Nachforschen herausfordert. Wir werden in einem späteren Kapitel bei dem Wachstumskomplettin sehen, daß der Hypophysenhinterlappen ein Sekret liefert, dessen Wirkung in vielem große Ähnlichkeit mit dem Komplettin B besitzt und — das sei nur ganz vermutungsweise ausgesprochen — vielleicht der Erhöhung der Gewebeatmung dienen soll. Daß man so wenig über die Hypophysentätigkeit bei polyneuritischen Erkrankungen weiß, hat wahrscheinlich seinen Grund darin, daß das wirksame Prinzip noch nicht mit Sicherheit bekannt ist; ob das von Robertson und Ray (siehe unten im Kapitel „Bedingungen des Wachstums") aus dem Hinterlappen hergestellte Tethelin tatsächlich das wirksame Prinzip darstellt und die ihm zugeschriebene Konstitution besitzt, ist noch unsicher.

Bei den Nebennieren liegen die Verhältnisse anders. Wir wissen da mit Sicherheit, daß die beiden anatomischen Hauptbestandteile je einen wohldefinierten Stoff produzieren. Die Markzellen produzieren das gefäßverengernde, also blutdrucksteigernde Adrenalin, während die Rindenzellen das antagonistisch wirkende Cholin liefern. Durch das Wechselspiel dieser beiden Stoffe wird der Blutdruck auf normaler Höhe gehalten. Die Hypertrophie der Nebennieren betrifft nun hauptsächlich das Mark, während die Rinde eher atrophiert. Dies hat viele Forscher zu der Annahme veranlaßt, daß in der Beriberi eine vergrößerte Adrenalinproduktion stattfände. McCarrison (1215) will damit die Entstehung der Ödeme bei Polyneuritis erklären: durch die vermehrte Adrenalinwirkung zögen sich die kleinsten Gefäße stark zusammen, und durch den vermehrten Blutdruck würde das Serum durch die Gefäßwände gepreßt werden. Barr (1055) machte darauf aufmerksam, daß durch die Adrenalinwirkung im wesentlichen die Arteriolen sich kontrahieren, wodurch wohl der Druck in den Arterien zunimmt, während in den Arteriolen selbst und ihren Kapillaren der Wanddruck ab- und die Strömungsgeschwindigkeit zunimmt. Adrenalin muß also geradezu die Entstehung von Ödemen verhindern. Außerdem ist aber nachgewiesen worden, daß bei polyneuritischen Erkrankungen der Blutdruck eher ab- als zunimmt, so daß man geradezu eine Vasomotorenparese annehmen müßte. Eine derartige Parese aber gleicht den Unterschied zwischen arteriellem und nervösem Blutdruck aus, der interkapillare Druck wird höher und dadurch wird eine Transsudatbildung, also eine Ödembildung erst ermöglicht.

McCarrisson hat auch daraufhin seine Hypothese förmlich zurückgenommen (1055).

Cramer (1251, 1253) kommt zu einer etwas anderen Auffassung, die entschieden besser begründet ist. Er nimmt an, daß die innere Sekretion der Nebennieren ebenso wie die aller anderen Drüsen durch Vitaminmangel herabgesetzt wird, und daß die Hypertrophie eben dadurch zustande kommt, daß der Körper unter allen Umständen die lebensnotwendige Adrenalinmenge zu produzieren versucht. Die dazu nötige Vitaminmenge würde eben durch das Einschmelzen der anderen, weniger lebenswichtigen Drüsen gewonnen. Selbstverständlich fließt diese Vitaminquelle nicht unbegrenzt, sondern muß einmal aufhören, und dann ist es trotz der Nebennierenhypertrophie auch zu Ende mit der Adrenalinproduktion.

Diese Hypothese findet eine starke Stütze in dem Verhalten der Körpertemperatur bei Beriberi und Polyneuritis. Die Temperatur sinkt allmählich, aber sehr langsam, was wir schon als ein Zeichen der verminderten Adrenalinproduktion deuten müssen. Plötzlich, kurz vor Exitus, sinkt aber die Körpertemperatur etwa um $3^0$, worauf sofort der Tod eintritt. Normalerweise beantwortet nun der Organismus eine Temperatursenkung mit einer Vermehrung der Adrenalinproduktion in effektiver Weise; der plötzliche Temperatursturz am Ende der Krankheit muß also dahin gedeutet werden, daß die Adrenalinproduktion nicht mehr ausreicht. Damit stimmt auch, daß der Adrenalingehalt der Nebennieren während der Krankheit sonst normal ist oder sogar etwas vergrößert sein kann (1030, 1197, 1215), während beim Eintritt des Temperatursturzes vor Exitus der Adrenalingehalt der Nebenniere plötzlich stark abnimmt.

### f) Krafthaushalt.

Dies führt uns hinüber zu dem vielleicht wichtigsten Kapitel bei der Pathologie der polyneuritischen Erkrankungen: zum Krafthaushalt. Daß die Temperatur bei den polyneuritischen Erkrankungen allmählich herabsinkt, ist schon lange bekannt gewesen und ist neuerdings von Dutcher (994) experimentell verfolgt worden. Ebenso hatte schon Ramoino (478) 1916 festgestellt, daß der Respirationsquotient allmählich abnimmt und schließlich kaum die Hälfte der normalen Größe erreicht, was von Tanji (745) bestätigt wurde. Damit steht in Übereinstimmung, daß man bei der Untersuchung der isolierten Muskeln eine starke Herabsetzung der Gewebsatmung gefunden hat. Abderhalden (1255), der auch konstatieren konnte, daß vitaminreiche Extrakte die Gewebsatmung sofort wieder auf normale Höhe brachten, ist der Ansicht, daß die Nutramine nach Art der Kofermente Bedingungen schaffen, welche die Gewebsatmung und andere Zellvorgänge in normale Bahnen lenken. Freudenberg

und György (1281) konnten auch konstatieren, daß viele Pflanzenextrakte, Lebertran, Leinöl und Rahm Stoffe enthalten müssen, die die Gewebsatmung der tierischen Zellen erhöhen.

Allerdings ist dieses Verhalten der Muskelsubstanz durchaus kein Charakteristikum für die polyneuritischen Erkrankungen, denn Abderhalden und Schmidt (1302) fanden eine derartige Herabsetzung der Gewebsatmung bei allen Krankheiten, die mit Muskelatrophie einhergehen, und zwar nur bei den abgemagerten Muskeln und nur, wenn diese frisch untersucht wurden; wurde der Versuch nach 9—12stündigem Aufbewahren der Muskulatur vorgenommen, konnte keine Einwirkung der Vitamine auf die Gewebsatmung mehr nachgewiesen werden.

Auch wenn Abderhaldens Beobachtungen richtig sein sollten (und es besteht keine Ursache, die Richtigkeit zu bezweifeln), können die Verhältnisse bei den verschiedenen Krankheiten ursächlich doch ganz verschieden sein. Wir können annehmen, daß z. B. infolge einer fieberhaften Erkrankung der Katalasegehalt der Gewebe aufgezehrt wird und infolgedessen eine Schwächung der Muskulatur eintritt, wobei gleichzeitig eine Atrophie der Muskulatur die Folge werden muß. In dem Falle wird die Gewebsatmung natürlich wieder erhöht, wenn durch Vitaminwirkung die Katalase wieder aktiviert wird. Oder wir können gemäß den herrschenden Anschauungen die Nervenläsionen als das Primäre annehmen, das die Atrophie der Muskulatur nach sich zieht. Aber in dem Falle ist nicht ersichtlich, weshalb die Gewebsatmung herabgesetzt werden würde, solange die Blutzufuhr hinreichend ist, denn durch die primäre Nervenerkrankung kann doch schwerlich der Katalasegehalt der Muskulatur verändert werden. Anders liegt die Sache, wenn man annimmt, daß die Muskeldegeneration das Primäre ist, verursacht durch das Fehlen des Kofermentes Vitamin. In dem Falle wird natürlich wiederum die Gewebsatmung allmählich erlöschen, in demselben Maße, wie das Koferment aus den Muskeln schwindet, wobei doch der Katalasegehalt bestehenbleiben sollte und bei neuerlicher Vitaminzufuhr sofort in Wirksamkeit treten könnte. Aber auch diese Annahme trifft nicht den Kern der Sache! Wir wissen nämlich durch die Untersuchungen von Eijkman und Hulshoff-Pol sowie von Dutcher (753, 994), daß bei den polyneuritischen Erkrankungen der Katalasegehalt der Muskulatur nicht bestehenbleibt, vielmehr rasch abnimmt und schließlich auf kaum die Hälfte des normalen Gehalts sinkt. Durch Dutchers Arbeiten, besonders durch die Arbeiten von Dutcher und Collatz (797), ist erwiesen worden, daß bei Vitaminzufuhr die Katalasewirkung wieder einsetzt, aber nicht etwa, indem nach Abderhaldens Annahme die noch vorhandene Katalase aktiviert wird, sondern weil unter dem Einfluß des Vitamins eine Neubildung der verschwundenen Katalase einsetzt.

g) Unterschiede zwischen Polyneuritis und dem Hungerzustande.

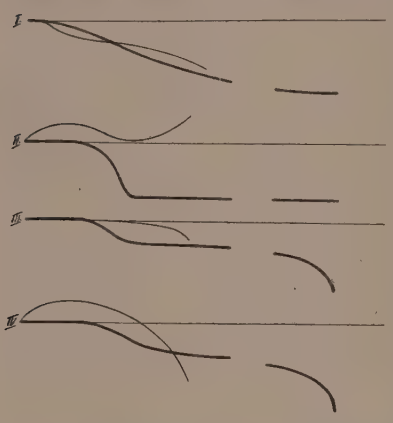
Gewiß zeigt Beriberi sowie Polyneuritis im Verhalten der Muskulatur eine Ähnlichkeit mit anderen zur Abmagerung führenden Krankheiten, und besonders zeigt auch der Energiehaushalt eine große Ähnlichkeit mit dem Zustande des Körpers beim einfachen Hungern. Es existieren jedoch ganz wesentliche Unterschiede zwischen dem Wärmehaushalt im einfachen Hungerzustande und bei der Avitaminose, deren Kenntnis wir den ausgezeichneten Arbeiten von Novaro (1048, 1110, 1126) verdanken. Der Wichtigkeit halber mag es mir gestattet sein, etwas näher auf diesen Punkt einzugehen. In beiden Fällen können wir drei Perioden unterscheiden: die initiale, die bei Hunger nur 1—2 Tage, bei Avitaminose bis 14 Tage und noch länger dauern kann, dann eine lange Zwischenperiode und in beiden Fällen eine kurze, zum Tode führende finale Periode.

Beim einfachen Hungern beträgt der Gewichtsverlust täglich 4—7% (bei Tauben), geht in der Zwischenperiode auf höchstens 2—3% täglich herunter, und steigt dann wieder in dem Finale auf 4—7% täglich. Sowohl in der Anfangs- wie in der Endperiode ist der tägliche Wärmeverlust bedeutend größer als in der Zwischenperiode. Dagegen bleibt die Körpertemperatur zunächst normal, um dann allmählich etwas abzusinken und in dem Finale einen plötzlichen Sturz zu zeigen. Wie man sieht, geht der Temperaturabfall durchaus nicht parallel der Wärmeabgabe, die Temperatur kann vielmehr fast normal sein, obgleich der Wärmeverlust gleichzeitig 50—60% größer als normal ist. Infolgedessen muß die Wärmeproduktion in der Initialperiode bedeutend über normal sein, um dann allmählich abzusinken; schließlich reicht die Produktion nicht mehr aus, um auch nur notdürftig die Temperatur auf der lebensnotwendigen Höhe zu halten, und die Folge wird der finale Temperatursturz.

Bei den Avitaminosen dagegen bleiben Temperatur sowie Wärmeabgabe nach außen anfangs normal. Das Gewicht sinkt ganz allmählich, dann stärker, wobei auch die Nahrungsaufnahme nachzulassen anfängt. Das Gewicht sinkt dabei in viel rascherem Tempo und viel tiefer als beim einfachen Hungern. Die Wärmeabgabe sinkt in der Zwischenperiode sehr rasch, so daß sie nach 3—4 Tagen nur noch 40—50% des Normalen beträgt, bleibt dann aber unverändert auch in dem letzten Stadium. Die Temperatur, die normalerweise 42,2° beträgt, sinkt im Anfang der Zwischenperiode ebenfalls rasch auf etwa 41°, dann nur noch sehr wenig und beträgt am Ende der Zwischenperiode immer noch 40°. Beim Eintritt in das finale Stadium sinkt dann die Körpertemperatur plötzlich weiter bis um etwa 3°, wonach der Tod eintritt. Die Wärmeproduktion muß also gleich zu Anfang der Zwischenperiode stark, dann langsamer absinken und ist im Gegensatz zu dem Verhältnis im Hungerzustande dauernd

unternormal. Der Temperatursturz am Schluß beruht auch nicht wie beim Hungern auf einer vermehrten Wärmeabgabe, sondern auf einer weiteren plötzlichen Verminderung, um nicht zu sagen Sistierung der Wärmeproduktion.

Wenn man vor dem Tode des Versuchstiers zur Darreichung einer kompletten Nahrung übergeht, verläuft die Restitution dagegen ziemlich gleichartig nach längerem Hungern wie nach Avitaminosen. Nach dem Hungern kehrt ja der Appetit nur ziemlich allmählich wieder, während im Gegenteil bei Darreichung von Vitamin an polyneuritische Tiere fast sofort Heißhunger einsetzt. Doch gleicht sich der Unterschied rasch aus, und schon nach einigen Tagen beträgt die Nahrungsaufnahme in beiden Fällen etwa 50% mehr als im normalen Zustande. Erst nachdem das normale Körpergewicht wieder erreicht ist, wird auch die Nahrungsaufnahme wieder normal. Das Körpergewicht nimmt anfangs sehr rasch um 10—20 % zu, dann folgt ein Stillstand, wonach wieder eine langsamere und etwas weniger regelmäßige Zunahme bis zum normalen Gewicht erfolgt. Auch die Wärmeabgabe steigt rasch an, bleibt aber nach Hungern um 5%, nach vitaminfreier Nahrung sogar um 20% unter der Norm. Dann steigt sie allmählich aber verhältnismäßig rascher als das Körpergewicht, so daß bei erreichtem normalem Körpergewicht die Wärmeabgabe sogar 115% von der Norm beträgt. Allmählich sinkt sie dann auf die normale Höhe zurück. Die Körpertemperatur steigt schon in den ersten 24 Stunden auf etwa 41° und dann langsam weiter, so daß sie schon in 4—5 Tagen den normalen Wert von 42,2° erreicht. Die Wärmeproduktion ist also verhältnismäßig gering: die zugeführte Nahrung wird eben nicht in Energie, sondern in körpereigene Substanz umgewandelt. Erst wenn der Körperbestand wiederhergestellt ist, wird bei immer noch übernormaler Nahrungszufuhr eine Überproduktion von Wärme möglich, die sich dann in vermehrter Wärmeabgabe kundgibt. Wenn die Freßlust dann wieder normal wird, sinkt auch die Wärmeproduktion auf das gewohnte Maß zurück.




—— Avitaminose —— Hunger

I. Körpergewicht, II. Wärmeabgabe, III. Körpertemperatur, IV. Wärmeproduktion.

In beistehenden Kurven habe ich versucht, ein Bild dieser Verhältnisse zu geben, wobei die Höhe der Kurven im Verhältnis zu ihrer Länge in Ähnlichkeit mit der Darstellung geologischer Profile absichtlich sehr stark übertrieben

worden ist, weil die durch das Papier gegebene Länge der Kurven bei natürlicher Darstellung in demselben Maßstab gar zu kleine Höhendifferenzen ergeben würde. Schon der Verlauf der Gewichtskurve zeigt deutlich an, daß bei Beriberi nicht nur etwa eine Unterernährung infolge der Einseitigkeit der Kost vorliegen kann, sondern daß geradezu etwas in der Kost fehlen muß, was einen Ansatz erst ermöglichen kann, während dagegen beim Hunger eine einfache Verbrennung des Körpermaterials ohne Ersatz stattfindet, wodurch die Kurve viel flacher wird und erst gegen Ende dieser, wenn das Körpermaterial aufgebraucht ist, einen stärkeren Sturz zeigt. In unzertrennbarem Zusammenhange damit steht die Wärmeproduktion. Beim Hungern muß der Körper aus dem vorhandenen Material alle seine Aufgaben bestreiten. Da dies Heizmaterial, das hauptsächlich aus Eiweiß besteht, nur eine sehr schlechte Ausnutzung erlaubt, muß viel unnötiger Abfall entstehen, dessen Verbrennung eine Überproduktion von Wärme verursacht. Sobald aber das vorhandene Heizmaterial im Körper auf die Neige geht, sinkt dementsprechend die Wärmeproduktion plötzlich jäh ab, tief unter die Norm. Bei Polyneuritis liegen die Verhältnisse anders. Da wird ja Heizmaterial zugeführt und während des Anfangsstadiums verhältnismäßig normal ausgenutzt, aber sobald dann die spezifische Eigentümlichkeit dieser Krankheit, der verminderte Ansatz, in Erscheinung tritt, sinkt auch die Wärmeproduktion im Verhältnis zu dieser Ansatzverminderung anfangs jäh, bis der Körper sich darauf eingestellt hat, dann in schwächerem Tempo, bis gegen Ende ein fast vollkommenes Unvermögen zur Verwertung der Nahrung auftritt und die Wärmeproduktion plötzlich auf ein Minimum sinkt.

Das antagonistische Moment der Wärmeproduktion ist die Wärmeabgabe. Diese ist im Hungerzustande von vornherein vergrößert, anfangs entsprechend der vermehrten Wärmeproduktion, dann aber langsam ansteigend, trotzdem die Wärmeproduktion nachläßt, und zeigt in dem Finale wieder einen plötzlichen Anstieg. Das Verhältnis bei der Avitaminose ist dagegen umgekehrt: entsprechend der normalen Wärmeproduktion ist die Wärmeabgabe anfangs normal, um beim Sinken der Produktion ganz plötzlich stark herabzusinken, dann aber auf dieser Höhe zu bleiben.

Das Produkt von Wärmeproduktion und Wärmeabgabe stellt die Körpertemperatur dar. Da im Hungerzustande wohl die Wärmeproduktion anfangs erhöht ist, aber auch die Wärmeabgabe vergrößert wird, bleibt die Temperatur längere Zeit normal. Erst wenn dann die Wärmeproduktion stark absinkt, daß die Verluste durch die Wärmeabgabe nicht mehr gedeckt werden können, sinkt auch die Körpertemperatur allmählich, um dann bei der gesteigerten Wärmeabgabe und sistierten Wärmeproduktion des Endstadiums plötzlich abzusinken. Bei den Avitaminosen bleibt die Körpertemperatur ebenfalls normal, hier aber aus dem Grunde, weil anfangs Wärmeproduktion und Wärmeabgabe normal

sind. Gleichzeitig mit dem Nachlassen der Wärmeproduktion tritt auch ein regulatives starkes Absinken der Wärmeabgabe ein, das jedoch nicht ganz kompensierend wirken kann und ein plötzliches Absinken auch der Temperatur zur Folge hat. Da dann in der Zwischenperiode die Wärmeabgabe sich gleichbleibt, die Wärmeproduktion aber nur allmählich sinkt, wird die Folge auch ein allmähliches Absinken der Körpertemperatur. Wenn bei gleichbleibender Wärmeabgabe in dem Finale die Wärmeproduktion sistiert, wird die Folge wieder ein letales Sinken der Körpertemperatur.

Die Ursache des verschiedenen Verhaltens des Hungernden und des avitaminosen Organismus beruht offenbar zum Teil auf einem Unterschied in der Adrenalinproduktion. Im Anfang des Hungerns herrscht ja Überproduktion von Wärme, zu deren Ableitung die Gefäße möglichst erweitert sein müssen, weshalb in diesem Stadium kein besonderer Bedarf an Adrenalin vorhanden ist. Später, wenn die Wärmeproduktion sinkt, würde der Körper normalerweise darauf mit einer vermehrten Adrenalinproduktion antworten, die eine Gefäßverengerung und damit Erschwerung der Wärmeverluste herbeizuführen hätte. Inzwischen aber ist die Nebenniere schon durch das Hungern so geschädigt worden, daß die Adrenalinproduktion nicht ausreicht: die Temperatur fängt an zu sinken, um so mehr, je weniger der Organismus imstande ist, die nötige Adrenalinmenge herbeizuschaffen, und schließlich kommt es zum kritischen Abfall.

Auch bei den Avitaminosen wird offenbar die Adrenalinproduktion nach kurzer Zeit geschädigt und die Folge wird ein plötzliches Absinken der Körpertemperatur. Aber, und darauf haben Bierry, Portier und Randoin (1197) schon aufmerksam gemacht, der Körper verwendet seine letzten Vitaminreste, vielleicht durch das Einschmelzen anderer Drüsen gewonnenes Material, um die Tätigkeit der Nebennieren nach Möglichkeit aufrechtzuerhalten. Die Nebennieren hypertrophieren unter der vermehrten Anstrengung, aber doch gelingt es nicht, mehr Adrenalin zu produzieren, als eben zur Erhaltung der schon erreichten Untertemperatur notwendig ist. Schließlich versagen die Nebennieren ganz; vielleicht ist jetzt auch im ganzen Körper kein vitaminhaltiges Material mehr zum Einschmelzen vorhanden, vielleicht aber auch wird die Wärmeproduktion gar zu gering, kurz und gut, auch hier erfolgt der kritische Temperaturabfall.

### 7. Ältere Erklärungsversuche.

Diese Verhältnisse besagen noch mehr, ermöglichen uns vielleicht noch tiefere Einblicke in das eigentliche Wesen, in das Zustandekommen der Krankheit überhaupt. Aber bevor ich auf diese meine eigenen Spekulationen eingehe,

muß ich erst die in der Literatur bekanntgewordenen Anschauungen über die Bedeutung und die Rolle der Vitamine darlegen.

Zunächst haben wir die Anschauungen von Portier und seinen Mitarbeitern zu erwähnen. Nach ihnen sind die drei Stadien der Krankheit im wesentlichen eben vom Vitaminvorrat des Körpers und dessen Einfluß auf die Adrenalinproduktion bestimmt. Im ersten Stadium besäße der Organismus genügend Vitamin im Vorrat, daß damit der Bedarf aller Drüsen noch gedeckt werden kann. Im zweiten Stadium reicht der Vitamingehalt nicht mehr aus, auch die Adrenalinproduktion läßt nach, wird aber durch die Hypertrophie der Nebennieren überkompensiert: der Adrenalingehalt des Körpers wäre also in diesem Stadium prozentual erhöht. Durch diese Erhöhung des Adrenalingehalts und die dauernde Hochspannung der Gefäßwände würde schließlich die häufig beobachtete Sklerose der feinsten Kapillaren bewirkt werden. Im dritten Stadium endlich versagt die Adrenalinproduktion ganz, die Körpertemperatur sinkt infolgedessen krisenartig ab und der Tod tritt ein. Diese Erklärung würde ja einigermaßen den Temperaturverhältnissen gerecht werden, wie wir oben gesehen haben, nimmt aber gar keine Rücksicht auf die haupt- und ursächlichen Momente der polyneuritischen Erkrankungen: die Atrophie und Degeneration in Muskulatur und Nervensystem. Außerdem aber steht eine Grundvoraussetzung in offenbarem Streit mit den wirklichen Tatsachen: nach dieser Theorie müßte in der Zwischenperiode der Blutdruck infolge der erhöhten Adrenalinproduktion stark erhöht sein, tatsächlich aber ist er stark erniedrigt. Wenn diese Hypothese also die Temperaturverhältnisse bei den polyneuritischen Erkrankungen zum Teil befriedigend erklären kann, ist sie im übrigen so mangelhaft, daß ihr nicht einmal der Wert einer Arbeitshypothese zuerkannt werden kann.

Einen weiteren Versuch, die Wirkungsweise der Vitamine zu deuten, macht Häußler (1245), der in einem Sammelreferat gleich drei Hypothesen zur Auswahl vorlegen kann. Zunächst könnte man annehmen, daß die am Nahrungsgeschäft beteiligten Drüsen nur auf Reizung durch Vitamine hin ihre Sekrete hergeben. Weiter wird die Vermutung ausgesprochen, die Vitamine würden fermentartiger Natur sein und die Vorgänge bei dem intermediären Stoffwechsel beschleunigen können. Endlich wird in Frage gestellt, ob die Vitamine nicht für die Bildung der Hormone notwendig seien, so daß bei Vitaminmangel die Hormonbildung unterbliebe. Der Verfasser ist sich aber der Dürftigkeit dieser Hypothesen wohl bewußt und bezeichnet sie ausdrücklich nur als Hilfshypothesen. Sie sind aber nicht einmal das, denn sie verlegen nur die Fragen auf andere Gebiete, bringen aber keine Beantwortung derselben. Daß die Drüsen beeinflußt werden durch eine vollständige Nahrung ist ja zweifellos, aber ebenso zweifellos ist, daß dadurch nicht erklärt werden kann, wie

eine paralytisch gewordene Taube auf Vitamingabe innerhalb weniger Stunden wieder fliegen kann. Mit der zweiten Hypothese steht es nicht besser, eher schlechter, und dasselbe ist auch der Fall mit der dritten Hypothese, denn abgesehen von der Tatsache, daß der Wirkungsmechanismus der Fermente ebenso wie die Bildung, Natur und Wirkungsmechanismus der Hormone uns heute noch ein Buch mit sieben Siegeln ist, wird dadurch absolut nichts weder über Angriffspunkt noch über den Wirkungsmechanismus der Vitamine ausgesagt. Außerdem könnten diese Hypothesen entweder nur die Ausfallerscheinungen oder umgekehrt nur die positive Wirkung der Vitamine erklären, nicht aber beide zugleich.

Nicht viel besser steht es mit der Annahme von Abderhalden (1255), wonach die Vitamine nach Art der Kofermente Bedingungen schaffen sollen, wodurch die Gewebsatmung und andere Zellvorgänge in normale Bahnen gelenkt werden sollen. Denn wenn auch hierbei ein Angriffspunkt angegeben und Andeutungen über die Wirkungsweise gegeben werden, ist zunächst überhaupt nicht bekannt, daß die Katalase zur Ausübung ihrer Wirkung eines Kofermentes bedarf. Dann aber wird dadurch überhaupt nicht erklärt, weshalb die Katalase nur im Untermaß oder überhaupt nicht im Muskel gebildet wird.

Weitaus den bedeutungsvollsten Versuch, die Wirkungsweise der Vitamine zu erklären, hat Schaumann (73, 90, 122, 157, 173, 177, 219, 226, 310, 334; zusammen mit Abderhalden 803) unternommen. Schon Durham (44) hat 1904 darauf aufmerksam gemacht, daß die Phosphatausscheidung bei Beriberi stark vermindert ist. Schaumann hat nun zum erstenmal darauf aufmerksam gemacht, daß der polierte Reis im Gegensatz zu dem nicht oder unvollständig entschälten Reis sehr arm an Phosphaten ist. Im Verfolg seiner Arbeiten machte er dann dieselbe Beobachtung auch bei allen anderen Nahrungsmitteln, die Beriberi oder experimentelle Polyneuritis hervorrufen, weshalb er anfangs dazu neigte, den Mangel an Phosphaten schlechthin als ursächliches Moment zu betrachten. Andere Forscher, so Fraser und Stanton (108), Aron und Hocson (112) u. a., machten ähnliche Beobachtungen. Vor allen Dingen aber durch Schaumanns eigene Arbeiten zeigte es sich, daß die Zugabe von unorganischen Phosphaten zu einer krankmachenden Kost vollkommen wirkungslos waren. Er modifizierte deshalb seine Ansicht dahin, daß in erster Linie das Fehlen der organischen Phosphorverbindungen von Bedeutung sein müßte.

Das war gerade zu der Zeit, als die Lezithintherapie noch auf der Höhe stand und durch die Entdeckung des Phytins schon einen starken Konkurrenten bekommen hatte. Bei der mangelhaften chemischen Kenntnis der Mediziner war es nicht verwunderlich, daß man sofort glaubte, in diesen gemischtorganischen Verbindungen die lange und schmerzlich gesuchten

organischen Phosphorverbindungen gefunden zu haben. Schaumanns Versuche mit Phytin und Lezithin waren aber ebenso erfolglos wie mit den anderen bestimmt definierten Phosphorverbindungen. Nur die Nukleinsäuren, vor allem die Hefenukleinsäure, gaben einigermaßen positive Resultate, deren Wirkungen jedoch keinesfalls mit der von Reiskleieextrakt gleichgestellt werden konnten. Als nun entdeckt wurde, daß die Funkschen Vitamine tatsächlich phosphorfrei waren, mußte Schaumann seine Hypothese nochmals ummodeln: er nahm jetzt an, daß die Vitamine als eine Art Phosphatasen eine Rolle in dem intermediären Phosphorstoffwechsel spielten. Er konnte dies um so mehr tun, da sowohl durch seine eigenen umfassenden Stoffwechselversuche als durch die anderer Forscher (z. B. 247) unzweifelhaft feststand, daß bei den polyneuritischen Erkrankungen die Phosphorbilanz trotz der herabgesetzten Ausscheidung doch stark negativ ist. Es hat sich aber gezeigt, daß die Phosphorbilanz auch bei Zufuhr von Funks Vitamin und wiederhergestellter willkürlicher Bewegungsfähigkeit immer noch negativ ist, weshalb auch diese Deutung aussichtslos war. Da aber nicht nur von Schaumann, der sich als Nichtmediziner natürlich nach den Anschauungen der Mediziner richten mußte, sondern auch von allen maßgebenden medizinischen Autoren die Nervenlähmung als das Primäre angesehen wurde und weiter im Nervensystem wie in den Drüsen nicht nur eine atrophische Degeneration, sondern auch eine Störung im Phosphorhaushalt vorlag, die sehr wohl als primäre Ursache für das Nichtfunktionieren der Nerven gelten konnte, betrachtet Schaumann schon seit 1912 die Rolle der Vitamine in dem intermediären Phosphorstoffwechsel mehr als eine aktivierende und schlug auch für diese Substanzen den Namen „Aktivatoren" vor, den er aber aus Pietät für die Priorität des Namens Vitamin zurückzog.

In ungefähr dieselbe Kerbe schlägt Tschirsch (1004), der wohl auf Grund von Schaumanns Untersuchungen annimmt, die Ursache zu Beriberi sei die Unfähigkeit des Körpers, bei Abwesenheit der Vitamine die zur Bildung der Nukleoproteine nötigen Ringschließungen zu bewirken. Er betrachtet also die Vitamine als ringschließende Fermente, Kyklokleiasen, durch deren Hilfe erst die Ausnutzung der Nahrung zum Aufbau der Nukleoproteide ermöglicht wird. Ganz abgesehen davon, daß dadurch nicht die fast momentane Wiederherstellung der Bewegungsfähigkeit polyneuritischer Tiere nach Vitamingaben irgendwie erklärt werden kann, ist es doch längst eine feststehende Tatsache, daß der menschliche Organismus überhaupt nicht imstande ist, Ringschließungen vorzunehmen, und daß der Mensch glatt verhungern würde, wenn die nötigen Ringe nicht in der Nahrung schon vorgebildet vorhanden wären. Dieser Erklärungsversuch muß also ganz abgelehnt werden.

Der Kuriosität halber mag erwähnt werden, daß Voegtlin (536) seinerzeit

die Wirksamkeit der Vitamine damit erklären wollte, daß sie die durch übermäßige Kohlenhydratzufuhr und darauffolgende Darmgärung gebildeten Toxine neutralisieren sollten. Als die Wirkungsweise der Vitamine nicht zum mindesten durch Voegtlins eigene Mitarbeit besser bekannt wurde, hat Voegtlin wohl selber die Unhaltbarkeit dieser Hypothese eingesehen, denn in seinen späteren Arbeiten findet man nichts mehr davon.

### 8. Zusammenfassung.

Ich bin ja nicht Mediziner und wenn ich mich deshalb erdreiste, hier eine selbständige Ansicht zu äußern, muß dies natürlich unter aller Reservation geschehen. Aber es gibt doch m. E. gewisse Tatsachen, die uns als Leitfaden bei der Suche nach den ursächlichen Momenten der polyneuritischen Erkrankungen dienen könnten. Wir haben schon wiederholt betont, daß die Nervendegeneration nicht die primäre Ursache sein kann, denn teils können Lähmungen ohne sichtbare Nervenläsionen entstehen, teils ist die Degeneration der Nerven selbst in den schwersten Fällen nie vollständig sondern läßt stets wenigstens einige Fasern noch im gebrauchsfähigen Zustande, teils erfolgt die Restitution der Bewegungsfähigkeit fast momentan, ohne daß auch nur die entfernteste Möglichkeit zur Nervenrestitution gegeben wäre, und schließlich ist anatomisch konstatiert worden, daß die allgemeine Wiederherstellung sonst verhältnismäßig rasch erfolgt, während die Regeneration der Nerven im Bestfall mehrere Monate erfordert (vgl. Vedder und Clark 238 sowie Schaumann 310). Aus denselben Gründen kann man aber auch nicht die Muskeldegeneration oder -atrophie als die primäre Ursache betrachten. Wäre das der Fall, so wäre die momentane Wiederherstellung der Bewegungsfähigkeit ebenso ausgeschlossen wie bei einer primären Nervendegeneration, und tatsächlich erfordert es auch, wie wir schon mehrfach gesehen haben, eine geraume Zeit, bevor die Muskulatur wieder voll hergestellt ist.

Man muß also annehmen, daß trotz der Degeneration immer noch die Möglichkeit der Funktionen vorhanden ist, vorausgesetzt, daß man entweder irgend eine Hemmung momentan beseitigen oder irgend etwas Fehlendes schnell zugeben kann. Nichts liegt dann näher zur Hand als die Annahme, daß die Vitamine notwendige Reizstoffe darstellten. Wir haben ja auch gesehen, daß die Vitaminwirkung teilweise wenigstens durch bekannte organische Basen nachgeahmt werden kann, wenn die Wirkung auch nicht von Dauer ist. Aber in derselben Weise wirkt auch der elektrische Strom, ohne daß man doch behaupten könnte, daß die Abwesenheit tierischer Elektrizität die Ursache sei oder daß diese Elektrizität durch die Vitamine geschaffen würde. Ähnliche Wirkungen

brauchen durchaus nicht dieselben Ursachen zu haben; nirgends gilt wohl dieser Satz so ausgeprägt wie gerade in der Physiologie.

Vielleicht aber wird uns das Ganze klarer, wenn wir uns die Bedingungen der Bewegung überhaupt vergegenwärtigen. Bewegung ist doch eine Kraftäußerung und dazu gehört selbstverständlich das Vorhandensein einer Kraft. Die treibende Kraft im tierischen Organismus ist aber die Verbrennung: ohne Verbrennung können wir uns im tierischen Leben überhaupt keine Kraftäußerung denken. Daß auch bei der Muskelbewegung eine Oxydation die grundlegende Bedingung ist, geht daraus hervor, daß bei der Bewegung Verbrennungsprodukte entstehen: Milchsäure und Kohlensäure. Verhindern wir also die Verbrennung, so kann auch trotz intakter Nerven und Muskulatur keine Bewegung stattfinden, es sei denn, man führte Kraft von außen z. B. in Form von Elektrizität zu.

Die Verbrennung in der Muskulatur aber liegt bei den polyneuritischen Krankheiten, wie wir des öfteren gesehen haben, tatsächlich danieder. Und zwar müssen wir diese mangelhafte Verbrennung vor allem auf den Mangel genügender Katalasemengen zurückführen, der ja auch experimentell nachgewiesen worden ist. Ebenso ist experimentell nachgewiesen worden, daß der Katalasegehalt und damit die Gewebsatmung, die Verbrennungsmöglichkeit, durch Vitaminzufuhr wieder normal wird. Und schließlich ist experimentell festgestellt worden, daß in polyneuritischen Muskeln nicht etwa noch vorhandene Katalase durch das Vitamin aktiviert wird, sondern daß vielmehr die Katalasemenge auf Vitaminzufuhr tatsächlich ansteigt, also neugebildet wird.

Meiner Anschauung nach haben wir hier den springenden Punkt erfaßt: die Wirkung der Vitamine wird darin zu suchen sein, daß unter ihrem Einfluß der Katalasegehalt auf der notwendigen Höhe gehalten wird. Ob dabei die Vitamine als notwendige Bestandteile der Katalase bei deren Aufbau aktiv beteiligt sind, oder ob wir in den Vitaminen direkt katalasebildende Fermente oder nach der Anschauung von Abderhalden zur Katalasebildung notwendige Kofermente zu erblicken haben, sind noch offene Fragen.

Damit ist aber immer noch nur eine Erklärung für den einen Symptomenkomplex der polyneuritischen Erscheinungen gegeben. Es bleibt immer noch die Herkunft der Atrophie und der Degeneration der Muskulatur wie der Nerven zu erklären, und dazu müssen wir auf das noch sehr wenig bekannte wasserlösliche antineuritische Komplettin, das der Kürze halber im folgenden D (388) genannt werden soll, zurückgreifen. Wir haben gesehen, daß durch die Funkschen Vitamine, also das eigentliche Antineuritikum, die Lähmungserscheinungen, aber auch nur diese, beeinflußt werden, daß die Atrophie und Degeneration von Muskeln und Nerven dadurch nicht berührt werden, und daß

auch bei Vitaminzufuhr der Tod unweigerlich eintritt, wenn nicht auch noch D gegeben wird. Auch hier hat man ja vielfach versucht, diese Erscheinungen nur als eine Folge von Inanition zu erklären. Gewiß lag auch reichliche Berechtigung zu einer solchen Annahme vor, und vor kurzem hat Simonnet (1301) gerade darauf aufmerksam gemacht, daß sowohl bei der menschlichen Beriberi wie bei der experimentellen Polyneuritis die Nahrung äußerst einseitig und sicherlich in mehr als einer Hinsicht ungenügend sein muß. Ganz recht hat der Verfasser wohl nicht hinsichtlich Beriberi, denn bei dieser Krankheit spricht man zwar von einer Entstehung der Krankheit durch einseitigen Reisgenuß, aber man darf doch dies nicht dahin auslegen, als ob die Leute dann nichts anderes als Reis zu sich nähmen. Im Gegenteil, die Kost kann sogar sehr abwechselungsreich sein, der Fehler ist aber, daß das Hauptnahrungsmittel aus poliertem Reis besteht. Wir haben übrigens auch gesehen, daß Beriberi auch bei den europäischen Truppen in Mesopotamien auftrat, und die Kost dieser verwöhnten Engländer war sicherlich keine einseitige. Dadurch ist eine Unterernährung hinsichtlich Eiweiß, Fett, Mineralstoffen im allgemeinen, wohl auch hinsichtlich Komplettin A und C, ganz ausgeschlossen, weshalb wir eine andere ätiologische Ursache suchen müssen. Immerhin ist der Vorschlag von Simonnet, zu derartigen Versuchen eine in allen übrigen Punkten sicher vollauf genügende Nahrung zu benutzen, der nur die antineuritischen Faktoren abgehen, sehr zu begrüßen, weil dadurch zu erhoffen ist, daß man klarere und sicherere Krankheitsbilder bekommen wird. Jetzt sind die Krankheitsbilder häufig durch interkurrente Krankheiten, vorzugsweise durch hämorrhagische Diathese und Ödeme, bisweilen fast bis zur Unkenntlichkeit getrübt. Andererseits aber liegt bei einer derartigen künstlichen Ernährung, wie sie von Simonnet vorgeschlagen wird (ausgekochtes und ausgepreßtes, dann mit Alkohol und Äther ausgezogenes Fleisch, Osbornes Salzgemisch, Agarpulver, Erdnußöl, Butterfett, quantitatives Filtrierpapier, Kartoffelstärke und destilliertes Wasser) die Gefahr nahe, daß man wohl eine vitaminfreie Versuchsnahrung bekommt, daß diese aber immer noch D enthält. Das ist auch tatsächlich hier der Fall: sowohl Agarpulver als die Fette und die Kartoffelstärke enthalten D. Deshalb verursachte diese Nahrung wohl sehr rasch Lähmungserscheinungen in schwerster Form mit tetanischen Krämpfen, aber die Gewichtsverluste waren sehr viel geringer als bei Beriberi und die typische atrophische Form trat niemals auf.

Weitaus besser wäre gewesen, falls man die bisherige Versuchsnahrung beibehalten hätte und sie nur durch bekannte Stoffe (Salze, A, B, C, Eiweiß, hocherhitztes Fett) ergänzt hätte.

Ungefähr gleichzeitig mit Simonnet hatte auch Karr (1293, 1294) ähnliche Versuche mit demselben Versuchsfehler und demselben Resultat durchgeführt. Der Fehler bei Karrs Versuchen liegt hauptsächlich darin, daß er reichlich B

zugeführt hat, ohne daß er bedachte, daß er damit auch D zuführte. Es wird bei ähnlichen Versuchen notwendig sein, von den oben geschilderten Unterschieden zwischen B und D Gebrauch zu machen, um eine Nahrung zu erzielen, die tatsächlich noch B in genügender Menge ohne wesentliche Beimischung von D enthält. Übrigens braucht man mit dem Gehalt an B nicht so überaus genau zu sein, denn es hat sich gezeigt, daß bei B-Mangel erwachsene Versuchstiere noch das Vielfache von der Zeit gesund bleiben können, in welcher sie bei D-Mangel längst an Atrophie gestorben sind.

Wir haben schon öfter erwähnt, daß bei Polyneuritis wie bei Beriberi nicht nur die Muskeln und Nerven atrophieren, sondern auch ganz besonders die Drüsen, und daß infolgedessen die Sekretionen nachlassen. Ich möchte ganz besonders an die oben erwähnte äußerst charakteristische Beobachtung von Fletcher in dieser Hinsicht erinnern. Sehr bezeichnend ist nun, daß die von Simonnet wie von Karr erzielten Fälle von reinster Neuritis ohne atrophische Erscheinungen keinerlei derartige Zeichen weder von Drüsenatrophie noch von einem Darniederliegen der Sekretion im allgemeinen aufwiesen und daß der Letztgenannte ausdrücklich die durchaus normale Verdauungstätigkeit seiner Versuchstiere hervorhebt. Hieraus geht ganz deutlich hervor, daß für die atrophischen Erscheinungen eben das mit dem Komplettin B gewöhnlich vergesellschaftete D verantwortlich ist. Und wenn die Versuche von Simonnet und von Karr sonst keine Verdienste hätten, muß man ihnen deswegen doch sehr dankbar sein, weil durch sie ganz klar bewiesen wird, daß wir in der Beriberi wie in der Ernährungspolyneuritis nicht ein einheitliches Krankenbild, sondern ein Gemisch vor uns haben.

Beim Fehlen von Vitamin treten Lähmungen auf ohne Atrophien, beim Fehlen von D tritt ein Marasmus mit sehr charakteristischen Degenerationserscheinungen auf, und beim Fehlen von beiden entsteht dann typische Beriberi oder Polyneuritis, wobei die wechselnden Mengen der beiden Komplettine für das mehr oder weniger scharfe Hervortreten des einen oder anderen Symptomenkomplexes verantwortlich sind.

Nach Klarstellung dieser Verhältnisse entsteht dann eine neue wichtige Frage, wie wir uns die Wirkungsweise des Komplettins D vorzustellen haben. Da die Erscheinungen auch bei sonst vollständiger Nahrung auftreten können, kann es schwerlich auf mangelnden Bausteinen beruhen, wenn diese krankhafte Atrophie auftritt. Außerdem besteht zwischen dieser und der Atrophie durch Nahrungsmittel, die in irgendeiner althergebrachten Weise insuffizient sind, oder der reinen Hungeratrophie ein grundlegender Unterschied: die Organe nicht nur atrophieren wie beim Mangel an Eiweiß oder Energie, sondern gleichzeitig auch degenerieren. Wenn wir annehmen, daß durch den Mangel

an D der Ansatz von neuem Körpermaterial und damit die Erhaltung der bestehenden Gewebe verhindert wird, so ist damit doch noch lange nicht die Erscheinung der Degeneration erklärt. Denn wir können uns, wie gesagt, sehr wohl Atrophie ohne Degeneration denken. Da nun beide gleichzeitig auftreten, muß aber ein Zusammenhang zwischen beiden bestehen, und da die Atrophie an sich keine Degeneration hervorruft, liegt es näher zur Hand, das Umgekehrte anzunehmen: die Atrophie sei eine Folge der Degeneration. Der Organismus hat die Fähigkeit verloren, die schon vorhandene Substanz überhaupt zu erhalten und gleichzeitig damit die Fähigkeit der Ergänzung des verbrauchten Materials.

Leben, Bewegung, Sekretion, kurz alle Lebensäußerungen kommen doch dadurch zustande, daß Körpermaterial verbraucht wird. Wir dürfen uns diesen Verbrauch nicht etwa so denken, als ob von jeder Zelle, von jedem Komplex dabei gleichmäßig Moleküle losgelöst werden, wie die vertrockneten Schalen sich von einer treibenden Zwiebel ablösen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß dabei Reaktionen in der Masse selbst vor sich gehen, wodurch die Grundsubstanz an sich verändert wird. Und weiter dürfen wir nicht annehmen, daß diese Veränderungen gleichmäßig geschehen: je nach der Lebensäußerung wird die angegriffene Organstelle in verschiedener Weise in ihrem innersten Gefüge geschädigt. Das Kennzeichen für das Leben ist nun, daß, während derartige Zersetzungen spontaner Natur in der unorganischen Welt irreparabel sind, sie im Leben sofort mehr oder weniger vollständig wieder ausgeglichen werden. Auch bei der Unterernährung, selbst beim Hungern, wird wenigstens den lebenswichtigsten Organen aus minder wichtigen Teilen des Organismus Material zur Ergänzung herbeigeführt, das sofort der Ausbesserung der schlimmsten Schäden nutzbar gemacht wird. Wenn dies in unserem Falle nicht geschieht, wenn also die innersten Bauelemente nicht nur atrophieren, sondern auch degenerieren, muß dies offenbar daran liegen, daß im Gegensatz zum Zustande der Unterernährung oder des Hungerns im gewöhnlichen Sinne hier irgend etwas fehlt, was die sofortige Restitution des verbrauchten Materials ermöglichen würde.

Der Angriffspunkt des Komplettins D muß also bei der Restitution des verbrauchten Körpermaterials gesucht werden. Man könnte jetzt die ganze Frage damit abtun, daß man sagt, das Komplettin D sei das Restitutionshormon, das erst die Restitution ermöglicht. Aber abgesehen von der Tatsache, daß wir statt einer Erklärung damit nur einen Namen geben, würde hier der wunderbare Fall vorliegen, der sonst nirgends im organischen Leben vorkommt, daß ein für ein bestimmtes Individuum notwendiges Hormon nicht von diesem selbst produziert werden kann, sondern von außen zugeführt werden müßte. Denn D kann ebensowenig wie Vitamine

im Tierkörper synthetisiert werden (1036), was am besten dadurch illustriert wird, daß die Milch selbst von Müttern, die an latenter Beriberi leiden, so arm an diesen Stoffen ist, daß die Säuglinge eher als die Mutter erkranken. (Dagegen ist eine derartige Synthese nicht nur bei den höheren Pflanzen, sondern auch bei den Spaltpilzen und den Hefen möglich, so auch z. B. durch Darmbakterien. Der Kot von polyneuritischen Tieren enthält infolgedessen so viel Vitamine, daß sie zur Heilung des Tieres genügen, falls er dem Tier eingeflößt wird, worauf besonders Portier und Randoin [1063] aufmerksam machen.)

Eine genauere Präzisierung hält außerordentlich schwer zu geben, da wir uns damit auf das Gebiet der allerintimsten Lebensvorgänge begeben, die bisher so gut wie vollständig vernachlässigt worden sind. Über die Ernährung und Restitution hat die moderne Physiologie mit Jacques Loeb an der Spitze schon sehr viel gearbeitet. Diese Arbeiten aber haben bei weitem nicht das geleistet, was zu einer Aufklärung nötig wäre. Der Grund hierzu ist vor allem darin zu suchen, daß diese physiologische Schule ganz und gar im Banne der physikalischen Chemie steht. Infolgedessen beschränken sich diese Arbeiten auf zwei kleine Spezialgebiete: die Einwirkung der Ionen auf die Zelle und die Reaktion der lebendigen Kolloidsubstanzen der Zelle auf andere Kolloide. Daß damit der Weisheit Schluß noch lange nicht gegeben ist, ist selbstverständlich und wird außerdem noch mehr erwiesen durch Carrels Versuche, tierisches Gewebe außerhalb des Körpers zum Wachstum zu bringen. Denn diese Versuche haben gezeigt, daß ein derartiges Wachstum nur im natürlichen Serum, in natürlichen Körperflüssigkeiten möglich ist.

Außerdem aber können wir weder die Assimilisation der Nahrungsbestandteile durch die Zelle zu körpereigner Substanz, noch umgekehrt die Abnutzung dieser Substanz durch das Leben weder durch die Ionenreaktionen noch durch die Kolloidchemie erklären. Beide sind gewiß äußerst schätzenswerte Mithelfer zur Erklärung der Vorgänge im Körper, aber diese Vorgänge kann uns nur die reine Chemie verständlich machen. Da befinden wir uns aber in vollkommen unbekanntem Neuland, wo wir auch nicht eine einzige Tatsache als Leitstern besitzen.

Die Erklärung der einschlägigen Verhältnisse wird auch dadurch erschwert, daß auch unsere anatomisch-physiologischen Kenntnisse für diesen Zweck vollkommen unzulänglich sind. Daß ein Teil des Abbaues, die Fortschaffung und Unschädlichmachung der entstehenden Reaktionsprodukte durch Oxydation durch das Blut geschieht, scheint ja eine Tatsache zu sein, aber damit ist auch unser ganzes Wissen vollständig erschöpft. Ob die Ernährung der Gewebe durch das Blut oder durch die Lymphe geschieht (aus gewissen Gründen möchte ich der letzteren Annahme den Vorzug geben, wenn auch eine Beteiligung des

Blutes durchaus nicht ausgeschlossen zu sein braucht) wissen wir um so viel weniger, da uns der letzte Verlauf der feinsten Kapillare der beiden Flüssigkeitssysteme immer noch unbekannt ist. Durch diese Unsicherheit wird natürlich im hohen Grade erschwert, die hier in Frage kommenden Reaktionen näher zu studieren, und noch hat sich die Physiologie an diese äußerste Frage gar nicht herangewagt.

Wir wissen so z. B. gar nicht, wo die Umwandlung der aufgenommenen Eiweißbausteine in körpereigenes Material geschieht und die Wahrscheinlichkeit spricht dagegen, daß hierfür überhaupt irgendwelche Spezialorgane vorhanden sein sollten. Denn es steht doch ganz außer Frage, daß nicht nur jede Tierart, sondern auch innerhalb desselben Tieres die verschiedenen Organe ihre verschiedenen Eiweißarten haben, und es kann dann nicht als wahrscheinlich angesehen werden, daß ursprünglich zunächst irgendwelche Standardeiweißarten entstehen, die dann z. B. von den einzelnen Zellen zu organeigenem Eiweiß umgemodelt werden könnten. Das wäre eine doppelte Arbeit, die den Verdauungsvorgang überflüssig machen würde. Viel wahrscheinlicher dürfte wohl sein, daß die Zellen aus den vorhandenen Bruchstücken selbst ihre Eiweißarten aufbauen, um so mehr, da ja eben Carrel die Züchtung der lebenden Gewebe gelang. Aber eben hierbei tritt uns wiederum ein neuer Widerspruch entgegen, denn diese Züchtung gelang auch in Sera, die höchstens Spuren von Aminosäuren enthalten haben und im übrigen eben Serumeiweiß enthielten. Auch die Vermutung ist also nicht von der Hand zu weisen, daß den Organzellen wenigstens teilweise die Fähigkeit eigen ist, auch ein andersartiges Eiweiß in organeigenes umzuwandeln. In dieselbe Richtung zeigt auch die Tatsache des raschen Verschwindens der Aminosäuren aus den Körperflüssigkeiten nach der Mahlzeit.

Wenn wir nach Erklärungen für den inneren Mechanismus der Wirkung des wasserlöslichen Antineuritikums D suchen, wird also diese Erklärung notgedrungen äußerst dürftig ausfallen müssen. Wir haben drei Tatsachen, an die wir uns zu halten haben: die Ursache der Atrophie bzw. Degeneration ist das Fehlen irgendeines Stoffes, weiter ist dieser Stoff nicht im tierischen Organismus synthetisierbar und wird durch Erhitzen, besonders unter Druck in feuchten Medien, wirkungslos; endlich ist der Angriffspunkt dieses Stoffes in der Zelle selbst zu suchen.

Wenn wir von der letzteren Tatsache ausgehen, finden wir drei Möglichkeiten, in welcher Weise das Fehlen eines Stoffes den Wiederaufbau verhindern könnte. Zunächst könnten wir annehmen, daß der Stoff in der Zelle die Synthese der zelleigenen Substanz bewirke. Zweitens könnte man annehmen, daß der fehlende Stoff bei intakter Zelle und sonst vollwertiger Nahrung die Bindung der Nährstoffe an den Zelleib vermittelte, und drittens besteht die Möglichkeit,

daß durch das Fehlen des bewußten Stoffes das Nährstoffgemenge selbst in irgendeiner Hinsicht insuffizient geworden ist.

Betrachten wir zunächst die erste Annahme! Die Synthese der körpereigenen Substanz arbeitet im tierischen Organismus mit sehr bescheidenen Hilfsmitteln, so bescheiden, daß man es kaum überhaupt für möglich halten könnte. Die in der vegetabilen Synthese eine so große Rolle spielende Hydrierung, also Anlagerung von Wasserstoff oder Elimination von Atomgruppen durch Wasserstoff, ist in dem höheren tierischen Organismus noch nicht für einen einzelnen Fall nachgewiesen worden. (Es kommen ja Fälle von sog. Reduktionen vor, wo z. B. Aldehyde in ungesättigte Alkohole übergehen. Aber diese Reaktionen beruhen auf Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser, nicht von Wasserstoff!) Ebensowenig ist im höheren tierischen Organismus ein Fall von Synthese von Kohlenstoffketten bekannt geworden; den Tieren geht offenbar die Gabe, Kohlenstoff an Kohlenstoff zu ketten, also was der Chemiker eine reine Kondensation nennt, vollkommen ab. Dieser Organismus kann Kondensationen nur durch Kupplungen bewirken, wo Kohlenstoff an Stickstoff oder Sauerstoff durch Abspaltung von Ammoniak oder Wasser, vielleicht unter Umständen auch von Salzen zusammengekuppelt wird, also Äther, Ester oder Peptide gebildet werden. Andererseits besitzt der Organismus auch die Möglichkeit, bestehende Kupplungen durch Einführung der Elemente des Wassers oder des Ammoniaks zu sprengen. Mit diesen einfachen Reaktionen: abwechselndes Anlagern oder Abspalten von Wasser oder Ammoniak werden auch die allerkompliziertesten Eiweißkörper vom tierischen Organismus aufgebaut, vorausgesetzt, daß durch die Nahrung die nötigen Kohlenstoffketten und Amide zugeführt werden.

Die Wirkungsweise von D in der tierischen Zelle wäre gemäß der ersten Annahme also, daß dieser Stoff nach Art der Enzyme entweder die Kupplungen bewirke oder die hydrolytischen oder aminolytischen Spaltungen verursache. Man kann dabei natürlich auch eine indirekte Wirkung nach Art der Koenzyme als denkbar annehmen, aber da die Grundfrage selbst noch ganz unentschieden ist, würde man dadurch eine an sich genug kniffliche Sache unnötigerweise nur noch mehr komplizieren. Außerdem haben wir genügend Gründe, um die Richtigkeit dieser Annahme auf das schärfste zu bezweifeln. Zunächst ist es kaum denkbar, daß die Zelle, die doch im Grunde genommen dieselbe ist wie die pflanzliche und sich von dieser nur durch die Anpassung an die anders geartete Umwelt unterscheidet, derart abhängig nicht nur von dieser Umwelt, sondern von der Umgebung des gänzlich Wesensfremden außerhalb des Gesamtorganismus sein sollte, daß sie nicht einmal die lebenswichtigste Funktion, die sie überhaupt vom Unorganischen unterscheidet, aus sich selbst heraus erfüllen könnte, sondern das notwendigste Enzym weither von außen

beziehen müßte. Gegen die Annahme spricht aber auch weiter, daß bei absoluter Abschneidung der Nahrungszufuhr diese Funktion immer noch intakt bleibt und daß in den lebenswichtigsten Organen eine Assimilation immer weiter vor sich geht, wenn der Gesamtorganismus durch die mangelnde Energiezufuhr schon zum Tode verurteilt ist. Gewiß hat dies letztere Faktum keine absolute Beweiskraft, denn beim Hungern tritt der Tod verhältnismäßig rasch ein, während bei der Entstehung der polyneuritischen Krankheiten der Mangel an dem betreffenden Stoff sich eine vielfach längere Zeit geltend macht, bevor die Krankheit überhaupt auftritt. Aber wir haben auch eine dritte Ursache, diese Annahme als sehr wenig wahrscheinlich abzulehnen, denn alle bisher bekannten Enzyme sind verhältnismäßig (soweit es sich um organisierte handelt) empfindlich gegen Hitze. Das Komplettin D dagegen verträgt doch im trocknen Substrat immerhin ein einstündiges Erhitzen auf 120°, wodurch andere organisierte Enzyme abgetötet worden wären.

Die zweite Annahme wäre, daß irgendein Zwischengelenk fehlt, das zum Ankuppeln der zugeführten Nährstoffe an die körpereigene Substanz notwendig wäre. Will man sich dies ungefähr in der Weise wie in der Serologie die Ambozeptoren denken, können wir den Gedanken sofort verwerfen. Denn in dem Falle müßte man etwa annehmen, daß die verschiedenen Stoffe in der Zelle alle ein chemisches Ganzes bildeten, das durch die Lebensreaktionen an irgendeinem Ende angefressen würde und dann vermittels eines Gelenkes sich durch die Nahrung wieder ergänzte. Der Gedanke hat jedoch sicherlich einen guten Kern, wenn man annimmt, daß irgendwelche vermittelnde Gruppen in der Nahrung fehlen, wodurch diese überhaupt nicht mehr zu einem wesensgleichen Ganzen zusammengeschweißt werden kann. Fassen wir die Frage so auf, gleiten wir unmittelbar in die dritte Annahme hinein, denn dann ist das fehlende Gelenk eben selbst ein Bestandteil der Nahrung.

Die lebenswichtigen Momente in der zugeführten Nahrung haben wir zu erblicken in der Zufuhr einer genügenden Menge Kohlenstoffketten von bestimmter, aber verschiedener Länge, die wenigstens teilweise amidiert sein, teilweise auch gewisse Ringe enthalten müssen, weiter darin, daß die zugeführten Stoffe genügend weit reduziert sind und endlich darin, daß eine genügende Anzahl reaktionsfähiger Gruppen zur Ermöglichung der Kupplungen vorhanden ist. Die vier ersten Bedingungen ergeben sich aus den Erfahrungstatsachen, daß der höhere tierische Organismus weder Kohlenstoffketten synthetisieren, noch Ringschlüsse vornehmen kann (soweit nicht solche durch einfache Laktonbildung möglich sind), nur in den seltensten Fällen Amidierungen und überhaupt keine Hydrierungen durchzuführen befähigt ist. Die letzte Forderung ergibt sich von selbst aus der Tatsache, daß die neue Substanz im Organismus durch Kupplungen aufgebaut werden soll.

Um zu entscheiden, wo in diesem Falle der Fehler liegen könnte, müssen wir noch die Tatsache berücksichtigen, daß die fragliche Substanz wohl in gewöhnlicher Meinung ziemlich thermostabil ist, jedoch durch längeres Erhitzen geschädigt wird. Eine Kohlenstoffsprengung durch höheres Erhitzen oder eine Sprengung der hier in Frage kommenden Ringschließer ist ganz ausgeschlossen unter hier vorliegenden Umständen. Diese Ursachen müssen also ausscheiden. Dagegen ist es sehr wohl denkbar, daß empfindliche Amine beim Erhitzen, besonders in Gegenwart von Wasser, verseift werden könnten, indem die Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe ersetzt würde, und durch Abderhaldens Forschungen wissen wir, daß die Hydroxyde die Amine der Nahrung nicht ersetzen können, d. h. nicht wieder amidiert werden können. Diese Möglichkeit ist also tatsächlich nicht von der Hand zu weisen, muß jedoch als ziemlich gering eingeschätzt werden, da die bisher als Bestandteile unserer Nahrung und unseres Organismus erkannten Amine durchaus nicht so empfindlich sind. Unter den synthetischen Aminen findet sich gewiß eine große Anzahl, in welchen die Aminogruppe infolge besonderer sterischer Umstände sehr leicht abspaltbar ist, aber derartige Substanzen vermissen wir unter den natürlichen Aminen. Immerhin ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, denn es ist bekannt, daß das Kochwasser vom Fleisch mehr Ammoniak enthält, als im ursprünglichen Fleisch nachweisbar war. Es fragt sich jedoch, ob nicht diese Abspaltung der gleichzustellen ist, die auch bei der Verdauung in vollkommen physiologischer Weise eintritt, ohne daß dadurch irgendwie die Ernährung in Frage gestellt wird, z. B. durch Überführung karbamidähnlicher Verbindungen in den entsprechenden Ammoniumverbindungen.

Wir haben noch eine zweite Gruppe in der natürlichen Nahrung, die ziemlich empfindlich ist und schon Hirschstein (l. c.) hat darauf aufmerksam gemacht: die Sulfhydrylgruppe. Bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe im Laboratorium finden wir als Vertreter der Schwefelverbindungen in erster Reihe das Cystin, das ein Anhydrid des Sulfhydrats Cystein darstellt. Diese Gruppe ist zweifellos äußerst lebensnotwendig, wie wir schon früher bei der Besprechung der biologischen Wertigkeit der Eiweißarten gesehen haben. Dieser Stoff ist in hohem Grade reaktionsfähig und zu den verschiedensten Umsetzungen geeignet. Es ist jedoch die Frage immer noch erlaubt, ob nicht außerdem auch das Cystein selbst für den Aufbau der Eiweißstoffe eine hohe Bedeutung hat, denn diese Substanz ist noch reaktionsfähiger als das Anhydrid. Scheinbar könnte dagegen sprechen, daß eine schwefelfreie Nahrung durch Cystinzusatz suffizient wird, aber nichts hindert die Annahme, daß dieses Anhydrid im Körper unter Wasseraufnahme in Oxyaminopropionsäure und Cystein zerlegt wird, und daß die Hauptwirkung eben dem Sulfhydrat zukommt. Jedenfalls wissen wir, daß das Cystin in der Nahrung durch Cystein ersetzt werden kann,

und ebenso ist sichergestellt worden, daß beim Erhitzen beider Stoffe in Gegenwart von Wasser der Schwefel abgespalten werden kann, wonach der Stoff für die Ernährung selbstverständlich wertlos ist, da eine Sulfhydrierung im tierischen Organismus nicht vorkommt. Daß diese Zersetzung auch unter den hier in Frage kommenden Verhältnissen nicht nur möglich ist, sondern auch tatsächlich eintritt, beweist der Schwefelwasserstoffgeruch, der manchmal beim Öffnen von Konservendosen mit konserviertem Fleisch mehr oder minder deutlich zu bemerken ist. Und während des Krieges ist die Sterilisation der Fleischkonserven in einer derart brutalen Weise vorgenommen worden, daß über den Schwefelgeruch der Fleischkonserven häufig genug geklagt wurde.

Außer der Schwefelgruppe können wir wohl auch das Vorhandensein anderer leichtveränderlicher Gruppen, z. B. aldehydartigen Charakters, in der Nahrung annehmen, doch sind unsere Kenntnisse hierüber zu gering, als daß man bestimmte Vermutungen aussprechen könnte. Dagegen wissen wir mit Sicherheit, daß in den Eiweißstoffen, ganz besonders in den Nukleopoteiden, gewisse gemischtorganische Verbindungen vorhanden sind, die ebenfalls thermolabil sind. So nimmt man an, daß wenigstens ein Teil der Phosphorsäure in den Nukleoproteiden in Form von Verbindungen der Metaphosphorsäuren vorhanden sein müssen, und diese gehen selbst in Salzform schon bei andauerndem Kochen mit Wasser mehr oder minder rasch in Orthophosphorsäureverbindungen über. In gewisser Hinsicht würden hierdurch Schaumanns Anschauungen über die Notwendigkeit gewisser organischer Phosphorverbindungen bestätigt, denn der tierische Organismus ist wohl befähigt, niedrigere Oxydationsstufen des Phosphors sowie Meta- und Pyrophosphaten in Orthophosphorsäure umzuwandeln, aber nicht umgekehrt.

Schon durch einfaches längeres Erhitzen der Nahrung, ganz besonders bei höheren Temperaturen oder gar unter Druck, wären also drei Umwandlungen denkbar, die eine sonst suffiziente Nahrung insuffizient machen würden, weil diese Umwandlungen im Tierkörper nicht umkehrbar sind: Desamidierung lebenswichtiger Aminoverbindungen, Zersetzung ebensolcher Schwefelverbindungen (evtl. auch anderer reaktionsfähiger Gruppen) und Überführung der Meta- und Pyrophosphate in Orthophosphate. Durch die zwei ersten dieser Reaktionen würde die Möglichkeit der Assimilation der Nährstoffe zu organeigener Substanz dadurch unmöglich werden, daß eben die reaktionsfähigen Gruppen in dem Nährstoffgemisch vernichtet würden. Im dritten Falle ist die Wirkung eine zweifache, indem die Meta- resp. Pyrophosphorsäure notwendige Bestandteile der Nahrung sind, die dann der Nahrung fehlen würden, zweitens aber auch die Hilfe zur Herstellung von Kupplungen, die diese Phosphorderivate bieten, vernichtet werden würde.

Im ersten Kapitel haben wir schon gesehen, daß die niedrigen Aminosäuren

scheinbar lebensunwichtig sind, weil sie durch einfache Oxydation im Körper aus höheren Verbindungen entstehen können. Hinsichtlich der Desamidierung als krankmachende Ursache kämen also nur ziemlich hochmolekulare Aminosäuren in Betracht, die aber nur in verhältnismäßig geringer Menge in den schützenden bzw. heilenden D-haltigen Extrakten vorhanden sind. Außerdem aber spricht gegen diese Annahme, daß z. B. bei der Beriberiepidemie in Mesopotamien die Fleischrationen so reichlich bemessen waren, daß in dem Falle das Fleisch gänzlich durch die Sterilisation zersetzt sein müßte, viel weiter als die Laboratoriumsbehandlung bei künstlicher Hydrolyse die Zersetzung treiben kann, wenn man das Fehlen von gewissen Aminosäuren als Grund der Unterernährung betrachten wollte. Dieser Punkt scheidet also m. E. aus der Rechnung.

Auch eine vollständige Zersetzung der Schwefelverbindungen dürfte selbst in hochsterilisiertem Fleisch undenkbar sein, weshalb auch diese Annahme keine große Wahrscheinlichkeit hat.

Hinsichtlich der dritten Annahme aber wissen wir durch die Versuche von Francis und Trowbridge (114) sowie von Trowbridge und Stanley (115), daß schon ein verhältnismäßig kurzes Kochen von Fleisch genügt, um die organische Phosphorsäure in unorganische zu überführen. Dieser Punkt ist es also vor allen, der m. E. bei der Entstehung der Beriberi aus sterilisierter Nahrung für die Entstehung der Atrophie und der Degeneration von Muskeln, Nerven und Drüsengeweben berücksichtigt werden muß. Wir begegnen uns da mit der alten Anschauung von Schaumann, wonach die organischen Phosphorverbindungen durch ihr Fehlen eine Hauptrolle bei der Entstehung der polyneuritischen Erkrankungen spielen müssen. Wenn man durch Zugabe „organischer Phosphate" keine Erfolge erzielen konnte, lag dies eben daran, daß man nicht die natürlich in der Nahrung vorkommenden lebenswichtigen Phosphate gereicht hat. Man hat vielmehr mit gemischtorganischen Verbindungen experimentiert, die eben nicht die lebensnotwendigen Meta- und Pyrophosphate enthielten, sondern einfache esterartige Verbindungen der gewöhnlichen Orthophosphorsäure darstellen.

Es ist auch nicht gesagt, daß die Zufuhr von Meta- oder Pyrophosphaten an sich wirksam sein würde, denn es läßt sich sehr wohl auch denken, daß gerade ihre Bindungsweise in der organischen Materie lebensnotwendig ist. Gewiß finden wir bei der Hydrolyse der phosphorhaltigen Stoffe diese Phosphorsäuren, aber nichts berechtigt uns zu der Annahme, daß deshalb der tierische Organismus ohne weiteres befähigt sein sollte, diese Bindungen selbst herzustellen. Man hat zwar gefunden, daß bei der Einwirkung der Verdauungsenzyme auf die Nukleoproteide bei genügend langer Einwirkung ebenfalls alle Phosphorsäure abgespalten wird, aber nach den neueren Untersuchungen

scheint ebenso festzustehen, daß die natürliche Verdauung durchaus nicht bis zur vollständigen Aufspaltung geht, sondern daß schon größere zusammenhängende Komplexe aus dem Verdauungskanal vom Organismus aufgenommen werden.

Bis die Forschung uns eines Weiteren oder Besseren belehrt, erscheint als Hilfs- und Arbeitshypothese die Annahme gut gestützt, daß durch das Fehlen gewisser organischer Phosphorverbindungen in der Nahrung, sei es durch zu weitgehende Reinigung der Nahrungsmittel, wie beim Reis oder beim Abbrühen der Nahrungsmittel, sei es durch Zerstörung derselben durch zu weitgehendes Erhitzen der Nahrungsmittel, der Ersatz des verbrauchten Körpermaterials unmöglich gemacht wird. Dadurch würde dann erklärt werden, nicht nur weshalb die Organe atrophieren müssen, denn die fortgesetzte Arbeit ohne Ergänzung des verbrauchten Materials muß bei langer Dauer auch eine Degeneration herbeiführen. Diese wird zweifellos unterstützt durch das Fehlen der Katalase, wodurch der Abbau in fehlerhaften Bahnen vor sich gehen muß, sowie durch das unvorteilhaft veränderte Medium, das durch diese anormalen Zersetzungen einerseits, durch insuffiziente Mineralstoffzufuhr andererseits verursacht werden muß.

Dagegen könnte man allerdings noch den Einwand machen, daß im Hungerzustande, wo doch ebenfalls eine Zufuhr dieser Substanzen unterbleibt, wohl eine Atrophie, aber keine Degeneration auftritt. Man muß aber bedenken, daß beim Hungern der Verlauf ein viel rascherer ist, und daß die Inkubationszeit der polyneuritischen Erkrankungen häufig eine vielfach längere ist, als sie überhaupt beim Hungern zum Herbeiführen des Todes nötig ist. Dabei werden beim Hungern gerade die lebenswichtigen Organe nachgewiesenermaßen auf Kosten der anderen ernährt, so daß bei diesen eine vollständige Nahrung zu Gebote steht. Im Hungern atrophieren daher die weniger wichtigen Organe und werden höchstens gegen das Ende Degenerationserscheinungen aufweisen, während durch die lange Inkubationszeit bei Polyneuritis auch eine Degeneration eintreten kann.

Kapitel IV.

# Die Bedingungen des Wachstums.

## 1. Zur Einführung.

Auf keinem Gebiete hat die alte Schematisierung der Ernährungslehre mit ihrem Überwiegen der Wertschätzung von Eiweiß- und Energiezufuhr so unerhörten Schaden verursacht, wie auf dem Gebiete der Kinderernährung. Ich will nur daran erinnern, wie man in unerhörter Verkennung des durch das Wachsen bedingten vermehrten Stoffbedarfs einfach den Kindern ihren Nahrungsbedarf proportional ihrer Körpergröße und ihrem Gewicht zugemessen hat, und zwar in der Art schematischerweise, daß man sich geradezu wundern muß, daß nicht in strikter Durchführung dieses Schemas der Nahrungsbedarf des Säuglings während der ersten Lebenszeit auf 2% des Erwachsenen beschränkt wurde. Ich habe schon vor vielen Jahren darauf aufmerksam gemacht, daß das Wachsen an und für sich einen viel regeren Umsatz bewirkt, und daß infolgedessen der Nahrungsbedarf des Wachsenden unverhältnismäßig viel größer als der des Erwachsenen ist. Ich habe auch darauf aufmerksam gemacht, daß durch diesen Schematismus die Resultate sämtlicher Untersuchungen über die Ernährung der nordamerikanischen Bevölkerung, die schon so viele Millionen Dollar verschlungen haben, gänzlich falsch sind und einer Umrechnung dringend bedürfen. Auch hierin hat das letzte Jahrzehnt eine Wandlung zum Besseren gebracht, wenn auch vorerst scheinbar nur auf der anderen Seite des Ozeans. So machte M. A. Brown (1008) im vorigen Jahre darauf aufmerksam, daß der Nahrungsbedarf des wachsenden Organismus bisher sehr stark unterschätzt worden ist. In eigentümlichem Widerspruch mit der Theorie war man aber beim Nichtgedeihenwollen der Kinder sofort bei der Hand, das Gedeihen durch eine gewaltige Verschwendung besonders von Eiweiß, aber auch von Kohlenhydraten und Fett sozusagen zu erpressen. Zeuge dafür sind die unzähligen Kindermehle und anderen Kindernährpräparate, womit der Handel seit Jahrzehnten überschwemmt wird. Gerade die Mannigfaltigkeit dieser Tausende von Präparaten zeigt aber auch am besten, daß sie im großen ganzen wirkungslos sein müssen, und daß man sich überhaupt mit dieser Methode vollkommen auf dem Holzwege befand. Der Fehler war eben, daß man nach

dem Ausspruch von Terrien (1218) die sog. alimentäre Probe bisher geradezu maßlos überschätzt hat. Die einfache Tatsache, daß man schließlich durch übermäßige Nahrungszufuhr einen Gewichtsanstieg bewirken konnte, bedeutet noch lange nicht, daß damit die Entwicklung des wachsenden Organismus wieder ins richtige Geleis gebracht worden wäre. Um diese Überzeugung zu gewährleisten, muß man sich durch gründliche Beobachtung, durch eingehende Untersuchung nicht nur der Zufuhr, sondern auch der Ausfuhr überzeugen, daß diese beiden auch in einem richtigen Verhältnis zueinander standen, und daß nicht die ganze Gewichtszunahme auf krankhaften Fett- und Wasseransatz zurückzuführen sei.

Dazu gehört aber vor allem eine längere Beobachtung, die dem praktischen Arzte im allgemeinen verwehrt ist. Die Patienten kommen in die Sprechstunde, er sieht sie ein paarmal und dann nicht wieder; vielleicht sind sie gut gediehen, vielleicht auch nicht, und sehr häufig werden die ungeduldigen und unzufriedenen Eltern einen anderen Arzt aufsuchen, der nach einer anderen Methode vorzugehen versucht. Während so jeder einzelne Beobachter auf Grund einiger Gewichtsfeststellungen des Glaubens ist, daß sein Mittel geholfen hat, entwickeln sich allmählich bei dem kleinen wehrlosen Wesen die schwersten Gesundheitsstörungen, ohne daß der schließlich zu Rate gezogene Kliniker eigentlich eine direkte Ursache feststellen kann.

Schon die jammervollen Resultate bei der Ernährung unserer Großstadtkinder müßten längst gezeigt haben, daß die Beobachtungszeit eine viel längere sein muß. Um die richtigen Schlüsse aus einer Ernährung ziehen zu können, genügt es sogar nicht, daß man bei konsequenter Durchführung dieser Ernährung ein anscheinendes Gedeihen des einzelnen Individuums konstatieren zu können glaubt. Osborne (1224) macht mit Recht darauf aufmerksam, daß häufig genug Fehler in der Ernährung sich erst in der zweiten, ja in der dritten oder vierten Generation bemerkbar machen können, und diese Beobachtung ist von allen späteren Forschern bestätigt worden. Wie unendlich viele Fälle von sog. Degeneration, von anatomischen Geburtshindernissen, von Zeugungs- oder Empfängnisunfähigkeit, Stillungsunfähigkeit usw. sind gerade auf Fehler in der Ernährung vorhergehender Generationen zurückzuführen!

Es ist selbstverständlich, daß ein kurzes Menschenleben nicht ausreicht, um beim Menschenkinde diese Verhältnisse konstatieren zu können. Gewiß muß mit Recht davor gewarnt werden, voreilig die Resultate des Tierversuchs auf die menschlichen Verhältnisse zu übertragen. Aber wo wir imstande sind, diese Verhältnisse bis ins kleinste als parallelgehend zu konstatieren, sind derartige Schlüsse doch wohl angebracht. Ganz besonders, wenn dieselben Ursachen bei den verschiedensten Tierklassen, bei Vögeln, Nagern, Wiederkäuern, Omnivoren und Fleischfressern dieselben Resultate zeitigen und wir beim Menschen-

kinde schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit ähnliche Wirkungen konstatieren können, dürften wir wohl doch berechtigt sein, die Resultate der Tierversuche auch auf die menschliche Ernährungspraxis zu übertragen. Wir haben im vorhergehenden Kapitel schon gesehen, von welchen glänzenden Folgen dies bei den polyneuritischen Erkrankungen gewesen ist, auch wenn man durchaus nicht geneigt zu sein braucht, die experimentelle Ernährungspolyneuritis bei Vögeln als ganz identisch mit der menschlichen Beriberi zu betrachten. Von diesem Gesichtspunkte aus gewinnen die Untersuchungen des letzten Jahrzehnts und besonders der letzten Jahre, obgleich sie bei Tieren ausgeführt sind, doch auch eine überragende Bedeutung für die Ernährung nicht nur des wachsenden, sondern auch des erwachsenen Menschen.

### 2. Bedeutung des Eiweißes.

Schon im ersten Kapitel haben wir die Bedeutung des Eiweißes ausführlich besprochen, und da die dort angegebenen Erfahrungen zumeist beim wachsenden Organismus gewonnen worden sind und an diesen überprüft wurden, können wir uns im großen ganzen darauf beschränken, daß wir hinsichtlich der Bedeutung der Eiweißarten auf das dort schon Gesagte verweisen. Ich möchte hier nur hervorheben, daß manche Stoffe, die bei einer flüchtigen chemischen Untersuchung einen hohen Gehalt an Rohprotein ergeben haben, bei der herrschenden Überschätzung des Eiweißes oft maßlos überschätzt worden sind. Ich erinnere an die Versuche hier in Deutschland, während des Krieges ein eiweißreiches Nahrungsmittel aus Hefe zu gewinnen, und zur Erzielung der Nährhefe, wie sie pompös genannt wurde, hat man Millionen auf Millionen weggegeben und gleichzeitig der Volksernährung gewaltige Quantitäten des für das Volk so dringend notwendigen und ach so knappen Zuckers weggeworfen. Buchstäblich weggeworfen, denn die physiologischen Ernährungsversuche haben gezeigt, daß das Rohprotein, das allerdings in der Nährhefe in ungewöhnlichen Mengen vorhanden war, teils zum großen Anteil aus freien Aminosäuren bestand, teils auch biologisch außerordentlich minderwertig und von gewöhnlichem Kartoffeleiweiß bei weitem übertroffen wird (Funk, Lyle und McCaskey, 567). Wintz (530) fand zwar bei kurzdauernden Versuchen mit Menschen, daß 30—40% des Eiweißes in der Nahrung bei sonst hochwertigem Eiweiß gut ausgenutzt wurde, aber die eingehenden Versuche von Hawk, Smith und Holder (871) zeigten, daß gewöhnlich nur 10—30% durch das Protein der Nährhefe gedeckt werden kann. Außerdem scheiterte die Verwendung an der Tatsache, daß höchstens 1—2 g Hefeprotein gut vertragen wurde, bei 4 g traten schon Durchfälle auf.

In derselben Weise ist auch das Rohprotein der hier in Deutschland gewöhnlichen reifen Hülsenfrüchte außerordentlich überschätzt worden. Nach meinen

Versuchen (319, 614, 785) würde der Eiweißbedarf eines erwachsenen Menschen erst durch etwa 10 Pfund weiße Bohnen pro Tag einigermaßen gedeckt werden können, und nach McCollum, Simmonds und Pitz (645) sowie McCollum, Simmonds und Parsons (691) ist das Protein in reifen Erbsen, Bohnen und Lupinen gänzlich außerstande, das Wachstum zu unterhalten.

Überhaupt muß man darauf aufmerksam machen, daß manche Proteinsorten wohl zur Not ein Beharren des Erwachsenen ermöglichen, wie z. B. das ganze Roggenkorn (896), dagegen nicht imstande sind, eine normale Reproduktion oder bei den Müttern eine normale Milchabsonderung zu gewährleisten und daher bei einseitiger Ernährung mit diesen Proteinarten schwere Schädigungen der Nachkommenschaft entstehen, obgleich der Erwachsene sich dabei leistungsfähig fühlt.

Als zur Unterhaltung des Wachstums gänzlich ungenügend haben sich bisher folgende Proteinarten gezeigt: Gesamtprotein aus Bohnen, Erbsen und Lupinen (645, 691, 896), Phaseolin (225, 423), Legumin und Vignin (gestatten höchstens Gewichtskonstanz: 225, 423), Roggen (896), Weizen (515, 579, 598, 801, 896), Gerste (740, 896), Hafer (598, 625, 896), Reis (896), Mais (896), Sojabohnen (896), Zein (225, 423), Konglutin (225, 423), Hordein (nur Gewichtserhaltung: 225, 423), Gliadine (nur Gewichtserhaltung: 225, 246, 423, 550), Karotten (784) und Leim oder Gelatine (225, 423) sowie Bananen (775, 968).

In einigen von den angeführten Nahrungsmitteln sind in einzelnen Geweben allerdings auch einzelne Eiweißarten enthalten, die das Wachstum auf normaler Höhe erhalten können, wie das Edestin (schlecht! 541), Exzelsin (225, 423), Maisglutelin (225, 423) und das Protein der Weizenkeimlinge (507). Die Menge dieser suffizienten Eiweißstoffe ist jedoch in den betreffenden Nahrungsmitteln zu gering, als daß man dem wachsenden Organismus genügend davon beibringen könnte. Dies macht aber, besonders da die verschiedenen Eiweißarten auch sonst große Unterschiede in ihrer Zusammensetzung aufweisen können, daß man durch Gemische mehrerer Nahrungsmittel, die an sich insuffizient sind, doch schließlich ein genügendes Wachstum erzielen kann. Die Bedingung ist hierbei, daß sie nicht derselben Klasse zugehören, weil diese im allgemeinen ungefähr dieselbe Zusammensetzung, also auch dieselben Fehler aufweisen. Der Hauptfehler im allgemeinen ist eine ungenügende Menge ringförmiger Aminosäuren, wie Tryptophan oder Tyrosin, vor allem aber Mangel an genügenden Mengen Lysin und Cystin. Deshalb können z. B. die Zerealien, die verhältnismäßig lysinarm sind, durch die an sich gänzlich insuffizienten, aber 6% Lysin enthaltende Gelatine zur Unterhaltung des Wachstums geeignet gemacht werden (598, 625).

Von wirklich suffizienten Nahrungsmitteln ist die Auswahl nicht groß. Von Samen wissen wir dies eigentlich nur von dem Baumwollsamen, wo selbst das

Mehl, wenn es nicht gar zu fein abgesiebt ist, zur Unterhaltung des Wachstums genügt (493, 524, 550, 654). Auch das Baumwollsamenglobulin ist ebenso wie das Globulin der Kürbissamen suffizient (225, 423). Weiter genügt das Kartoffeleiweiß (567), das sich auch in meinen Versuchen als unerwartet hochwertig erwies. Von Eiern wissen wir, daß sie sowohl an sich (319, 749) wie auch in ihren Teilproteinen Ovoalbumin und Ovovitellin das Wachstum unterhalten können (225, 423). Wie das gesamte Eierprotein hatte sich in meinen Versuchen das Gesamtprotein in Milch als die bei weitem höchstwertige Eiweißart herausgestellt (785). Für Laktalbumin ist dies auch durch die Tierversuche (225, 423, 541) erwiesen, wenn man auch nach den Versuchen von Chick und Dalyell (1264) auch hier eine weitere Steigerung des Wachstums durch kleine Cystingaben erzielen kann. Hinsichtlich Kasein aber sind die Meinungen etwas geteilt. Osborne und Mendel (225, 423) fanden in allerdings nur 30 Tage dauernden Versuchen, daß Kasein das normale Wachstum der Mäuse erhalten kann, geben aber später (541) an, daß es nur zwei Drittel so wirksam wie Laktalbumin sei, aber durch Cystinzugabe diesem ähnlich wird. Daher kommt es wohl auch, daß nach Hopkins (202) Kasein nicht ganz genügen würde, wohl aber mit einer geringen Zulage von Milch, die eine Steigerung der Trockensubstanzmenge in der Nahrung um nur 4% hervorrief. Allerdings ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß in diesem letzten Versuch die verwendete Salzmischung nicht ganz genügend gewesen sei, und daß die Wirkung der Milchgabe weniger auf die geringe Laktalbuminmenge als auf die in der Milch vorhandenen Salze zurückzuführen sei. Schließlich haben auch Osborne und Mendel darauf aufmerksam gemacht, daß selbst in der sog. eiweißfreien Milch geringe Cystinmengen vorhanden sind, wodurch eine Verbesserung sowohl des Kaseinwertes in dem Versuch von Hopkins als auch die überragende Wirkung der natürlichen Milch gegenüber der vom isolierten Laktalbumin oder Kasein erklärt werden kann.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß manche Forscher der Ansicht sind, die Milch sei als einzige Proteinquelle von einem gewissen Zeitalter ab ungeeignet. Freise (1006) führt in Übereinstimmung mit Mattill und Conklin (1285) dies darauf zurück, daß die Milch zu geringe Konzentration besitzt, und sie haben auch weitaus bessere Resultate bekommen, wenn sie die frische Milch zum großen Teil durch Trockenmilch ersetzt haben. Gerade aus diesen Versuchen geht aber hervor, daß diese angebliche Insuffizienz nicht auf einen Mangel in der Zusammensetzung des Milchproteins zurückzuführen ist, sondern offenbar in dem veränderten Bedarf des größer gewordenen Organismus an Mineralstoffen begründet sein muß.

Konnten wir im vorhergehenden zeigen, daß insuffiziente Eiweißarten durch geeignete andere, an sich ebenfalls insuffiziente Eiweißarten ergänzt

werden können, so ist dies selbstverständlich noch leichter zu erreichen durch an sich schon suffiziente Nahrungsmittel. So wird Mais durch Blut (346, 568) oder Milch (1143), Maisgluten durch Laktalbumin oder Baumwollsamenmehl (550), Zerealien durch Gluten, Kasein, Eidotter, Milch (409), Mais durch Laktalbumin (613), Reis (454) oder ganz allgemein Sameneiweiß (579), Bananen (775), Karotten (784) usw. durch Kasein zur Erhaltung eines normalen Wachstums geeignet gemacht. Dabei sind die nötigen Zusätze verhältnismäßig gering, und Osborne und Mendel (613) machen ausdrücklich darauf aufmerksam, daß sie so geringfügig sind, daß sie als alleinige Eiweißquelle durchaus ungenügend sein würden.

Im ersten Kapitel haben wir schon darauf aufmerksam gemacht, daß man die zur Erhaltung nötigen minimalen Eiweißmengen bisher gewöhnlich viel zu hoch geschätzt hat. Dies trifft weniger für die erste Periode des Säuglingslebens zu, denn da ist infolge des energischen Wachstums der Eiweißverbrauch unverhältnismäßig hoch, aber dies wird eben bedingt durch das Wachstum. Doch scheint der Unterschied zwischen dem Erhaltungsminimum und dem Wachstumsoptimum verhältnismäßig gering zu sein: nach McCollum und Davis (425) beträgt das Erhaltungsminimum für junge Ratten nur 3% Milcheiweiß im Nahrungsgemisch, und schon bei einer Steigerung auf 8% ist das Optimum erreicht. Bis zu diesem Punkte geht die Wachstumssteigerung ziemlich parallel der Steigerung der Eiweißgabe, aber eine weitere Steigerung der Eiweißzufuhr ist dann auf das Wachstum wirkungslos. Zu ähnlichen Schlüssen waren übrigens auch viel früher Osborne und Mendel (225) gekommen.

Bleibt man in der Nähe des Eiweißminimums, jedenfalls unter dem Optimum, führen auch große Steigerungen in der Zufuhr von Fetten oder Kohlenhydraten keine Wachstumssteigerung herbei (851), im Gegensatz zu einer weitverbreiteten Annahme, aber vollkommen in Übereinstimmung mit den Forderungen des Minimumgesetzes. Setzen wir die Eiweißgaben herab, tritt nach den Versuchen von Richardson und Green (654) zunächst eine Verschlechterung des Wachstums ein, das beim Erreichen des Erhaltungsminimums ganz aufhört; verringert man die Eiweißgaben noch weiter, tritt Gewichtsverlust auf.

Selbstverständlich ist nicht nur das Minimum, sondern auch das Optimum der Proteinzufuhr vor allem durch die Art des verfütterten Proteins bedingt. Außerdem aber spielt auch das Verhältnis zwischen dem Protein und der gesamten Energiezufuhr eine große Rolle (837), und wenn bei einer bestimmten Eiweißzufuhr, wie oben gesagt wurde, selbst eine übermäßige Steigerung der Energiezufuhr auf das Wachstum wirkungslos ist, so macht doch Bierry (833) mit vollem Recht darauf aufmerksam, daß bei feststehendem Proteinminimum wir auch mit einem Minimum für die Zufuhr sowohl von Fett wie Kohlenhydraten zu rechnen haben.

### 3. Bedeutung der Mineralstoffe.

Aber auch eine an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten vollständige Nahrung genügt noch lange nicht, um ein Verharren im gleichen Körpergewicht zu ermöglichen, geschweige denn ein normales Wachstum zu unterhalten. Auf diesen Umstand haben wir schon im zweiten Kapitel über die Bedeutung der Mineralstoffe das Wesentliche gesagt, wir wollen hier nur der Vollständigkeit halber darauf aufmerksam machen, daß die Nahrung, um vollständig zu sein, nicht nur Mineralstoffe überhaupt enthalten muß, sondern daß die nötigen Mineralstoffmengen von dem Alter der Versuchsperson, von seinem körperlichen und geistigen Zustand, von seiner vorhergehenden Ernährung und von der jetzigen Zufuhr abhängig ist. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß die Mineralstoffe nicht nur einzeln jeder für sich ein Minimum besitzen, sondern daß sie auch voneinander abhängig sind, so daß dieses Minimum keine Konstante ist, wie die bisherigen Ernährungsphysiologen gewöhnlich anzunehmen geneigt sind. Dadurch aber wird die nötige Mineralstoffmenge auch von den anderen Bestandteilen der Nahrung, in erster Reihe von der zugeführten Eiweißmenge abhängig, denn diese enthält vor allem einen Überschuß an Schwefel und Phosphor, der im gesunden Organismus zu den entsprechenden Säuren oxydiert wird und dann zu seiner Ausfuhr einen entsprechenden Basenüberschuß verlangt, der gesondert zugeführt werden muß. Wenn schon die Bedingungen, die den Bedarf an Eiweiß regeln, in hohem Grade kompliziert sind, gilt dies ungefähr ebenso für den Bedarf an Mineralstoffen ganz im allgemeinen.

Dabei muß selbstverständlich berücksichtigt werden, daß der außerordentlich gesteigerte Umsatz durch das Wachstum bei dem Wachsenden noch viel schärfere Ansprüche an die Mineralstoffversorgung als beim erwachsenen Organismus stellt. Dabei sind es ganz besonders zwei Stoffe, deren Bedarf beim Erwachsenen verhältnismäßig gering ist, die vom wachsenden Organismus in unverhältnismäßig größeren Mengen verbraucht werden. Bei den Säuglingen hat die Natur hier reichlich vorgesorgt, indem die Säuglinge schon einen großen Überschuß von Eisen beim Antritt der Erdenwanderung vom mütterlichen Organismus als erste Reisekost mitbekommen, und die Milch außerordentlich reich an Kalksalzen ist. Sobald aber die mütterliche Quelle versiegt, werden die Aussichten für eine hinreichende Versorgung mit Kalksalzen äußerst geschmälert.

Es ist dann eine große Erleichterung, daß der wachsende Organismus eben durch das Wachsen in ganz anderer Weise die Kalksalze der Nahrung ausnutzen kann, als dies bei den Erwachsenen der Fall ist. Der Erwachsene muß einen großen Teil seines Vorrats an Kalk (und was hier vom Kalk gesagt wird, gilt im großen ganzen auch für die Magnesia) zur Ausfuhr der überschüssig ein-

geführten Phosphorsäure hergeben. Beim Säugling ist dagegen nicht nur der Bedarf an Kalk vergrößert, sondern auch der Bedarf an rein unorganischer Phosphorsäure, die zusammen mit dem Kalk zum Aufbau des Knochensystems gebraucht wird. Die vom erwachsenen Organismus als lästiger Ballast durch Dickdarmschleimhaut und Kot abgeschobenen Trikalziumphosphatmengen können im wachsenden Organismus direkt als Bausteine beim Aufbau des Knochengerüstes verwendet werden: eine der charakteristischsten Unterschiede in der Ernährungsphysiologie der beiden Zeitalter.

Schon im zweiten Kapitel haben wir darauf aufmerksam gemacht, daß die Nahrungsmittel hinsichtlich ihres Mineralstoffgehaltes in zwei große Gruppen geteilt werden können: solche mit einem Überfluß von unorganischen Basen und solche mit Säureüberschuß. Wenn wir von den Künsteleien der menschlichen Kultur und ihrer Einwirkung auf die Kulturpflanzen absehen, ist diese Trennung eine haarscharfe und prinzipielle. Außerdem aber zeichneten sich die verschiedenen Klassen auch innerhalb der beiden großen Abteilungen durch charakteristische Eigentümlichkeiten aus. Wir haben schon oben gesehen, wie z. B. die meisten Samen, ganz besonders die Getreidearten, sich durch Eiweißarten auszeichnen, die gemeinschaftliche Züge zeigen, ganz besonders hinsichtlich ihrer durch Cystin- und Lysinmangel verursachten Insuffizienz. In derselben Weise zeigen sie auch als gemeinsames Merkmal neben dem Säureüberschuß einen allgemeinen Mangel an Kalk. Kalk ist fast immer im Boden vorhanden, und die Pflanze hat es nicht nötig, ihrem Samen mehr Kalk mitzugeben, als zum Entwickeln des ersten Würzelchens nötig ist. Das wachsende Menschenkind wie auch die wachsenden Tiere haben aber einen großen Bedarf an Kalk, und deshalb sind die Getreideprodukte, abgesehen von ihrem Säureüberschuß, durch ihren Kalkmangel so ziemlich die ungeeignetsten Nahrungsmittel, die wir überhaupt für den wachsenden Organismus auftreiben können. Der beste Beweis hierfür ist, daß selbst die sonst körnerfressenden Vögel zur Aufzucht ihrer Jungen Insekten benutzen: die Jungen der sonst streng vegetarischen Vögel sind Karnivoren!

Daß dies keine leere Spekulation meinerseits ist, wenn es auch nur eine Wiederholung des von mir schon oft Gesagten ist, zeigen die modernen Arbeiten über die Bedingungen des Wachstums auf Schritt und Tritt. Ich will hier nur einige besonders wichtige und charakteristische Beispiele geben. Funk (527), McCollum, Simmonds und Pitz (625) sowie Heß und Unger (750) bezeichnen den Mineralstoffgehalt sowohl des ganzen Haferkorns als des Hafermehls, als für Aufzucht der Jungen unzureichend. Eine Weizenfütterung verlangt nach Hart, Halpin und Steenbock (655) zur Unterhaltung des Wachstums eine Zugabe von basischen Natron- und Kalksalzen, und nach McCollum, Simmonds und Pitz (507) sind auch Weizenkeimlinge in dieser Hinsicht

unzulänglich. In ihrer Arbeit wird dasselbe auch vom Reis betont, und Mc Collum und Davis (454) geben an, daß es dem Reis an Basen mangelt. Der Mineralstoffgehalt der Gerste ist mit Hinsicht auf den Bedarf des wachsenden Organismus sehr unvollständig und verlangt eine Ergänzung durch eine vollständige Nährsalzmischung (740). Über den Mineralstoffbedarf bei Maisfütterung finden sich verschiedene Angaben. McCollum, Simmonds und Pitz (578), Hogan (654), Hart, Halpin und Steenbock (655) sowie Osborne und Mendel (1280) heben alle den Mangel an Kalk hervor, der sogar zur Deckung des Bedarfs des erwachsenen Schweines ungenügend ist, und Hogan (568) betont außerdem, daß der wachsende Organismus bei Maisfütterung außer Kalk noch Natron und Chlor bedarf. McCollum und Simmonds (691) wie auch Hart und Steenbock (956) sagen ganz allgemein, daß die Getreidearten zur Erhaltung des Wachstums noch einen Zuschuß von Natron, Kalk, Jod und vielleicht Chlor bedürfen, und Hart und McCollum (409) heben ausdrücklich hervor, daß die Zerealien alle einen Überschuß von Säuren enthalten und deswegen eine Zufuhr von unorganischen Basen bei Zerealienernährung notwendig ist.

Die Baumwollsamen gehören zu den Ausnahmen, die, obgleich sie Samen sind, doch ein zur Erhaltung des Wachstums einigermaßen suffizientes Eiweiß enthalten. Richardson und Green (524) fanden aber auch sie hinsichtlich Kalk und Basen ungenügend. Nach McCollum, Simmonds und Parsons (691) können weiße Bohnen auch nach Ergänzung des Eiweißes und der Komplettine das Wachstum erst unterhalten, wenn man noch Kalziumkarbonat und Kochsalz beifüttert, und nach McCollum, Simmonds und Pitz (645) sind die Hülsenfrüchte überhaupt hinsichtlich Natrium und Kalzium insuffizient. Nach McCollum und Davis (431) sind die Samen durchweg in Mineralstoffhinsicht ungenügend und verlangen eine Zugabe von Mineralsalzmischungen.

Auch die Bananen sind zu kalkarm, um das Wachstum befördern zu können (775, 780, 980). Die Wurzeln und Knollen sind häufig auch sehr kalkarm, bisweilen auch natronarm, und besonders gilt dies nach McCollum, Simmonds und Parsons (777) für die Kartoffeln und nach Denton und Kohmann (784) für die Mohrrüben.

Sämtliche Verfasser heben den Gegensatz hervor, der zwischen den grünen Pflanzenteilen und den Samen besteht. Während die Samen Säureüberschuß zeigen, besitzen die Blätter Basenüberschuß, und während die Samen alle an Kalk- und Natronmangel leiden, zeichnen sich die Blätter häufig durch Reichtum gerade an diesen Basen aus. McCollum und Davis (431) zeigen in ihren Versuchen, wie man Omnivoren (wie Schweine und Ratten) auch bei Körnerfütterung aufziehen kann, wenn man ihnen dazu nur genügend Grünfutter zur Komplettierung gibt. Und McCollum, Simmonds und Pitz (645)

komplettieren auch bei Vögeln die Körnernahrung durch Beifütterung von natrium- und kalziumreichen Blättern und machen darauf aufmerksam, daß die Körnerfresser auch in der Natur nicht nur ausschließlich von Körnern leben, sondern besonders auch zartes junges Grün gern aufnehmen, so besonders die eben erst keimenden Pflanzen in toto. Es berührt angesichts dieser Tatsachen etwas eigentümlich, wenn dann derselbe McCollum (440) die Behauptung aufstellt, daß die Alkaleszenz oder Azidität der Nahrung ohne Einfluß auf das Wachstum sei. Diese sonderbare Behauptung läßt sich leicht dadurch erklären, daß der Verfasser zur Bestimmung des Basen-Säureverhältnisses die veraltete und gänzlich fehlerhafte Methode der Titration der Aschenalkaleszenz benutzt hat. Bei dieser Methode findet man häufig alkalisch reagierende Aschen in Nahrungsmitteln, die sich bei genauer Analyse als sehr reich an Säureüberschuß herausstellen: beim einfachen Veraschen geht häufig der größte Teil von Schwefel und Chlor verloren. Immerhin hat dieses Resultat dahin geführt, daß McCollum und seine Mitarbeiter bei ihren künstlichen Salzmischungen weniger auf eine genügende Basenzufuhr sehen und daß ihre Salzmischungen deswegen zu wenig Basenüberschuß aufweisen. Dadurch lassen sich wohl aber auch ihre Resultate erklären, denn ihre Erfolge bei der Aufzucht junger Tiere sind entschieden viel geringer als die von Osborne und seinen Schülern, die Salzmischungen mit größerem Basenüberschuß verwenden. So kann ein einziger Fehler in der Methodik der chemischen Analyse die größte Verwirrung anrichten!

### 4. Bedeutung der Zubereitung der Nahrung.

Wir wollen noch einmal ausdrücklich betonen, daß die Nahrungsmittel nicht nur von Natur aus hinsichtlich ihres Mineralstoffgehalts insuffizient sein können, denn auch die Zubereitung der Nahrung spielt hier eine gewaltige Rolle. Wenn man z. B. zur Herstellung von Kinderbreien nur feinstes weißes Mehl benutzt, wird der an sich ungenügende Mineralstoffgehalt der Getreidearten bis auf einen kleinen Bruchteil weggegeben und die Nahrung dadurch geradezu krankmachend gemacht. Auch das beliebte Abbrühen stellt eine solche Fehlerquelle in der Ernährung dar, wie wir schon im zweiten Kapitel ausführlich dargelegt haben. Aber selbst Maßnahmen, die scheinbar ohne jeden Einfluß auf den Mineralstoffgehalt sein sollten, wie z. B. das Sterilisieren von Milch, können unter Umständen wesentliche Veränderungen auch in dieser Hinsicht herbeiführen. Wir haben schon erwähnt, daß dabei die zum Aufbau des Knochensystems notwendigen Kalziummagnesiumkarbonophosphate in die den Komplex aufbauenden Einzelsalze zerlegt werden, wovon drei, Kalzium- und Magnesiumphosphat sowie Kalziumkarbonat, ganz unlöslich sind. Dadurch entsteht selbstverständlich schon eine Schädigung der physiologischen Wirkung

dieser Salze, aber außerdem machen McCollum und Parsons (1300) darauf aufmerksam, daß dabei auch das Eiweiß teilweise koaguliert wird, gleichzeitig mit den Salzen ausfällt und sich an den Wänden der benutzten Gefäße sehr fest abscheidet. Diese an sich unscheinbare Maßnahme des Sterilisierens, z. B. im Soxhletapparat, führt also eine physiologisch bedeutsame Verminderung an knochenbildenden Salzen in der Milch herbei.

Ganz allgemein muß man deshalb mit Osborne (1224) voll und ganz einstimmen, wenn er davor warnt, über die neue aktuelle Komplettinfrage die ausschlaggebende Bedeutung der Mineralstoffe zu vergessen!

### 5. Das fettlösliche Komplettin A.

Es hat sich nämlich herausgestellt, daß zur Unterhaltung des normalen Wachstums auch die gewissenhafteste Berücksichtigung der vier bisher bekannten großen Stoffklassen in der Nahrung: Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und Mineralstoffe bei weitem nicht genügt. Die Priorität gebührt wohl in dieser Hinsicht G. Lunin (1), der schon 1881 darauf aufmerksam machte, daß in der Milch anscheinend Stoffe vorhanden sind, die bisher unbekannt sind und zur Erhaltung des Wachstums notwendig sein müssen. Dies wurde 1912 von J. G. Hopkins (202) bestätigt, und Osborne und Mendel (225) haben fast zu gleicher Zeit auf diese Tatsache aufmerksam gemacht, und bald genug fand man, daß in den Nahrungsmitteln wasserlösliche, wachstumsfördernde Stoffe vorhanden sein müssen. W. Stepp (93) hat sogar schon 1909 als erster darauf aufmerksam gemacht, daß eine mit Alkohol und Äther extrahierte Nahrung das Leben von Mäusen nicht erhalten kann, daß dies aber durch Hinzufügung des Alkoholextraktes gelingt, wenn dies auf kaltem Wege gewonnen war. Natürlich dachte man anfangs dabei an die Lipoide, die ja zum Teil alkohollöslich sind.

Diese Annahme wurde jedoch unhaltbar, als Osborne und Mendel (305) im folgenden Jahre zeigen konnten, daß dieser Faktor nicht in allen Fetten enthalten war. So gelingt es nicht bei einer künstlichen Ernährung, in der die Fette durch Speck oder Schmalz geliefert werden, das Wachstum normal zu gestalten, aber wenn man bei Sistieren des Wachstums dann eine kleine Buttergabe zugibt oder das bisherige Fett durch Butter ersetzt, tritt wieder normales Wachstum ein. Bei diesen Versuchen zeigte sich auch, daß die wachstumsfördernde fettlösliche Substanz in den leichtschmelzenden Anteilen des Butterfettes enthalten war und durch Schmelzen bei niederer Temperatur und Zentrifugieren mit hoher Tourenzahl sich in das klare Butteröl konzentrierte. Da dieses Butteröl dabei fast vollkommen frei von Stickstoff und Phosphor war, war es offenbar, daß die neue wachstumsfördernde Substanz kein Lipoid sein konnte.

Diese Tatsache erweckte das größte Aufsehen, und eine große Anzahl Arbeiten haben dann versucht, die Rolle und Natur des Komplettins A näher festzustellen. Da die Wirkungen dieses Komplettins nicht nur für das Wachstum von Bedeutung sind, wird es notwendig sein, dem fettlöslichen Wachstumsförderer ein besonderes Kapitel zu widmen, und wir wollen deshalb hier nur die wichtigsten Tatsachen berühren, soweit sie die wachstumsfördernde Eigenschaft betreffen.

Daß dieses Komplettin A für das Wachstum tatsächlich notwendig ist, stellte sich sehr bald heraus, besonders durch die Arbeiten von McCollum und Davis (453, 454) und von Drummond (499). Das Vorkommen in der Butter wurde bestätigt von McCollum und Davis, weiter von Aron (448), Langstein und Edelstein (730, 780). Reich daran ist weiter Lebertran und Fischtran überhaupt (896), weiter das Körperfett des Rindes, während das Depotfett sehr arm daran ist (634). Von den Pflanzenölen ist Leinöl (691) äußerst arm daran, und Olivenöl und Rüböl (730, 780, 896) enthalten nur wenig davon. Das Kokosnußöl wie auch das daraus hergestellte Palmin oder Pflanzenmargarine sind äußerst arm an A (730, 780), während aus Oleomargarine hergestellte tierische Margarine zwar weit weniger als Naturbutter, aber immerhin erhebliche Mengen enthält; die dabei resultierenden Preßtalgrückstände sind aber frei von A (424). Die Samen enthalten überhaupt ungenügende Mengen und sind auch in dieser Hinsicht inkomplett, mit Ausnahme von Hirse, Hanf (636, 682, 691) und Baumwollsamen (524, 654). Insbesondere ist der neuerdings für die Kinderernährung viel empfohlene Hafer sehr arm an A und auch in dieser Hinsicht ungenügend, das Wachstum zu erhalten (625, 750). Dasselbe ist auch der Fall mit Mais (568), Reis (454, 507), Gerste (740), dem ganzen Weizenkorn ebensowohl wie den Weizenkeimlingen (507, 515). Wenn also die Zerealien überhaupt zu wenig A enthalten (409), finden wir unter den Leguminosensamen einzelne, die genügende Mengen enthalten, so vor allem die Sojabohne (645). Die Bananen enthalten zu wenig (775) und ebenso die Kartoffeln (777).

Bald genug machte man die Entdeckung, daß der Gehalt an A in einem Fette um so stärker ist, je stärker das Fett gelb gefärbt ist. Dies erstreckte sich nicht nur auf die Fette, sondern auch auf die Wurzeln: während die farblosen Kartoffeln äußerst arm an A sind, sind die gelben Rüben und ganz besonders die stark gefärbten Mohrrüben reich daran. Gewissenhafte vergleichende Untersuchungen zeigten aber, daß die Übereinstimmung zwischen dem Gehalt an Lipochromen und an A nur eine Zufälligkeit ist, denn einerseits können einzelne lipochromreiche Substanzen arm an A sein, andererseits lipochromarme Nahrungsmittel einen großen Reichtum an A aufweisen. Bei den späteren Untersuchungen zeigte sich sogar, daß der fettlösliche Faktor A überhaupt nicht an das Vorkommen von Fett gebunden ist, sondern häufig auch in Stoffen

vorhanden ist, die so gut wie fettfrei sind. So sind die grünen Blätter, abgesehen von ihrem minimalen Gehalte an Blattwachs, außerordentlich fettarm und trotzdem häufig sehr reich an A, reicher als die meisten Fette.

Mellanby (1135) möchte allerdings die Bedeutung des A für das Wachstum nur sehr bedingt anerkennen, weil seine Fütterungsversuche an Hunde mit sehr A-armer Nahrung eine weitgehende Unabhängigkeit des Wachstums vom A-Gehalt der Nahrung gezeigt haben sollten. Er stützt sich dabei auch auf Versuche von Heß und Unger, in denen Kinder bei einer Nahrung von getrockneter Magermilch, Zucker, Baumwollsamenöl, autolysierter Hefe, Apfelsinensaft und Mehl ein völlig normales Wachstum zeigten, obgleich die Nahrung nach Ansicht von Mellanby praktisch frei von A sei. Aber weder die Hundeversuche von Mellanby noch die Kinderuntersuchungen von Heß und Unger sprechen für die Unentbehrlichkeit des A, denn Mellanbys Annahme vom ausschließlichen Vorkommen des Komplettins A in tierischen Fetten ist eben grundfalsch. Spätere Versuche haben gezeigt, daß Magermilch und selbst Osbornes eiweißfreie Milch nicht zu vernachlässigende Mengen von A enthalten. Selbst aus Magermilch gewonnenes technisches Kasein oder aus Molken hergestellter technischer Milchzucker sind häufig A-haltig, enthalten bisweilen sogar erhebliche Mengen davon. Wenn man dazu nimmt, daß auch Baumwollsamenöl, autolysierte Hefe, Getreidearten, ganz besonders aber Apfelsinensaft auch nicht zu vernachlässigende Mengen A enthalten, so versteht man, daß die oben erwähnten Kostformen durch Summation der kleinen A-Mengen in den einzelnen Nahrungsmitteln doch schließlich eine zur Erhaltung des Wachstums vollauf genügende Komplettinmenge enthalten mußten.

Bevor wir das Komplettin A verlassen, soll sicherheitshalber erwähnt werden, daß A weder mit den Lipochromen noch mit den Lipoiden identisch ist, daß diese vielmehr nach den Untersuchungen von Palmer und Kempster (959, 960, 961) vollkommen ohne Einwirkung auf das Wachstum sind. Weiter müssen wir hervorheben, daß das Komplettin A ziemlich thermostabil ist; es verträgt z. B. anstandslos längeres Kochen in Milch oder in Butter selbst Erhitzen über 120° während längerer Zeit. Dagegen scheint es sehr empfindlich gegen den Luftsauerstoff zu sein: schon längeres kräftiges Rühren der geschmolzenen Butter bei 100° schädigt die Wirkung, und Durchleiten von Luft durch die erhitzte Butter vernichtet das Komplettin in kurzer Frist vollständig.

### 6. Das Wachstumskomplettin wasserlösliches B.

#### a) Geschichtliches.

Die Rolle des Komplettins A beim Wachstum ist noch lange nicht klargestellt, wenn auch die wachstumsfördernde Eigenschaft an sich sicher-

gestellt ist. Ungefähr so liegen die Verhältnisse auch bei dem wasserlöslichen Wachstumsförderer, dem schon oft erwähnten Komplettin B. Die eingangs erwähnten Beobachtungen von Hopkins und Funk betreffen wohl in der Hauptsache das Komplettin A, und Funk selbst hat ursprünglich angenommen, daß eine A und Vitamin enthaltende Nahrung vollkommen hinreichend zur Erhaltung des Wachstums sein sollte. Diesem scharfen Beobachter aber wurde es sehr bald klar, daß außer dem Vitamin noch andere wasserlösliche Substanzen lebenswichtig sein müssen; insbesondere belehrten ihn Versuche, die er schon das Jahr darauf veröffentlichte (315, 323, 324, 388), daß ein genügendes Wachstum nicht durch eine künstliche Nahrung erzielt werden könnte, auch wenn diese noch so vitaminreich sei, wenn der zweite wasserlösliche Faktor fehlte. Seine Untersuchungen wurden sehr bald nachgeprüft und richtig befunden, und McCollum und Davis (453, 454) betonen ausdrücklich, daß außer Funks Vitamin und dem fettlöslichen Faktor A noch ein besonderer wasserlöslicher Wachstumsförderer notwendig sein müßte. Auch Drummond (499) wie auch schon früher Osborne und Mendel (225) finden in der Milch, der erstere auch in käuflicher Laktose einen wasserlöslichen Wachstumsförderer, ohne den ein normales Wachstum gänzlich ausgeschlossen sei. Funk (388) machte, nebenbei gesagt, die Annahme, daß dieser Wachstumsförderer durch irgendwelche besondere Reaktionen im älteren Organismus abgebaut würde; er war der Meinung, daß das Entstehen der bösartigen Geschwülste eben auf eine ungenügende oder mangelnde Zerstörung des löslichen Wachstumskomplettins im erwachsenen Organismus zurückzuführen sei, indem dies Komplettin dann sich auf einer Stelle konzentrierte, die durch irgendwelche Umstände besonders dazu disponiert wäre und dort ein wildes, unkontrolliertes Wachstum der Körperzellen verursachte.

Sehr interessante und eingehende Versuche haben McCollum und Simmonds (661) durchgeführt, die deutlich die Gültigkeit des Minimumgesetzes auch für die Wachstumskomplettine dartun. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß, wenn in der Nahrung nur A oder nur B, sei es auch in großem Überschuß, vorhanden ist, die Tiere doch schnell zugrunde gehen. Wird sowohl von A wie von B nur so viel gereicht, daß eben noch kein Gewichtsverlust eintritt, kann das Leben dadurch auf die Dauer doch nicht erhalten werden: die Tiere werden schwach und hinfällig und gehen rasch zugrunde. Gibt man nur A oder nur B in einer dem Minimum entsprechenden Menge, das andere Komplettin aber im Überfluß, so kann man ebenfalls wohl das Gewicht erhalten, aber die Tiere gehen doch genau so schnell zugrunde, als wenn beide Komplettine im Erhaltungsminimum gegeben werden. Gibt man sowohl von A als von B vom Minimum ab steigende Mengen in der Nahrung, wird nicht nur das Gewicht erhalten, sondern gleichzeitig tritt auch Wachstum ein, und zwar

bis zu einer gewissen Höhe der Gabe um so stärker, je mehr man die Gabe vermehrt. Doch liegt schon das Optimum der Wachstumswirkung sehr nahe dem Erhaltungsminimum, und die Verfasser meinen, es sei leichter, die Tiere in guter Verfassung bei niedrigen Mengen von A und B zu halten, als irgendwelche andere Faktoren in der Nahrung zu vermindern.

Aron (1045) hat durch Versuche festgestellt, daß Möhrenextrakt sehr reich an B ist, aber nicht zur vollen Auswirkung kommen kann, wenn nicht gleichzeitig die A-Menge komplettiert wird, am besten durch irgendein hochwertiges Fett. Auch Delf (1115), die in den Preßsäften der grünen Gemüse einen Reichtum an B vorfand, hat festgestellt, daß dies nur dann wirksam ist, wenn gleichzeitig genügende A-Mengen gereicht werden. Auch diese Verfasserin konnte nachweisen, daß bei Steigerung der Dosen vom B-Minimum an die Wachstumskurve sehr steil ansteigt, daß jedoch bald genug die optimale Wirkung erreicht ist und eine weitere Wachstumssteigerung durch weitere Vermehrung des B unmöglich ist. Aron wie auch Erich Müller u. a. Kinderärzte haben auch die Erfahrung gemacht, daß selbst bei sog. normal gedeihenden Kindern die Zugabe von frischem Gemüse, Extrakte von grünen Gemüsen oder Möhren oder von Getreidekleien immer noch eine Steigerung des Wachstums hervorbringen kann, ein Zeichen, wie mangelhaft auch unsere beste Kindernahrung ist.

Es ist selbstverständlich, daß derartige Versuche die höchsten Anforderungen an schärfste Kritik stellen, ganz besonders was die Versuchsanordnung betrifft. In früheren Zeiten hat man da viel gesündigt, und es war selten, daß im Laboratorium viele gesunde Generationen von Versuchstieren auseinander hochgezogen werden konnten. Betont doch sogar noch 1916 J. C. Drummond (498) und mit ihm berühmte deutsche Forscher, daß es ausgeschlossen sei, unter Laboratoriumsbedingungen junge Hühnchen großzuziehen, ganz besonders, wenn dies mit sterilisierter Nahrung geschehen müßte. Man neigte deshalb der Annahme zu, daß die Tätigkeit der Darmbakterien für das Leben der höheren Tiere unbedingt notwendig sei. Das nähere Studium der Wachstums- und Lebensbedingungen der verschiedenen Tierarten hat aber gezeigt, daß diese Annahme irrig sei. Der Grund der früheren Mißerfolge lag eben zum großen Teil in der Schädigung der komplettierenden Stoffe durch eine übermäßige Hitzesterilisation. Außerdem aber zeigten sich eine Menge andere Faktoren von lebenswichtiger Bedeutung: die Tiere müssen genügenden Platz haben, um sich in natürlicher Weise bewegen zu können, die Nahrungsbehälter müssen vor Verunreinigungen geschützt werden und doch leicht zugänglich sein, die Tiere müssen Licht und Luft haben usw. Auch psychische Momente müssen berücksichtigt werden: die Tiere müssen Gesellschaft haben und dürfen nicht unnötigerweise gestört werden. Selbst das häufige Herausnehmen zwecks Wägung kann äußerst nachteilig die Wachstumskurve beeinflussen

usw. Ganz besonders Robertson und Ray (483) haben bei Mäusen diese Fragen musterhaft bearbeitet und auch glänzende Erfolge erzielt.

Ein Faktor, der hierbei von großer Bedeutung ist, ist die Zufuhr von genügender Menge Kotbildner. Aron (448) machte auf die Bedeutung derselben bei den Ernährungsversuchen mit Ratten, McCollum und Davis (431, 507) bei Omnivoren, ebenso Hart, Miller und McCollum (515) bei Schweinen und Ratten aufmerksam. Osborne und Mendel (692), Hart, Halpin und Steenbock (1260) konnten so zeigen, daß die Hinfälligkeit der Hühner bei der Laboratoriumsernährung durch Darreichung von hinreichend viel Füllstoffen vollkommen aufgehoben wird, wobei sich als bestes Füllmittel, besser als Kohle oder Sand, ein chemisch reines Filtrierpapier erwies; es sind aber keine Kleinigkeiten, die dazu nötig sind: ein Huhn braucht täglich etwa zwei Drittel Quadratmeter dickes Filterpapier.

Schwierigkeiten bereitete anfangs besonders die Beschaffung komplettinfreier Eiweißstoffe, aber auch die richtige Zusammensetzung der Nahrung überhaupt. Den ersten wirklich durchschlagenden Erfolg brachte da eine Veröffentlichung von Osborne und Mendel (1098) im Jahre 1920, als man schon die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Komplettine einigermaßen kennen gelernt hatte. In einer späteren Arbeit (1331) vervollständigen sie ihre Angaben hierüber, geben auch im besonderen genaue Anweisung über die Darstellung der einzelnen Komplettine und ihre Verabreichung, doch scheinen mir diese Vorschriften nicht ganz zutreffend, denn die beiden Verfasser machen da noch keine genügende Trennung zwischen den einzelnen wasserlöslichen Komplettinen.

Wir haben es schon früher erwähnt, aber es verdient an dieser Stelle nochmals hervorgehoben zu werden, daß auch bei sonst vollständig einwandfreier Versuchsanordnung die Gültigkeit der Resultate durch zu geringe Zahl von Versuchstieren auf das schwerste gefährdet werden kann. Auch in dieser Hinsicht verdienen die Untersuchungen von Robertson und Ray bei Mäusen (484) die größte Aufmerksamkeit. Diese Forscher zeigen, wie die Entwicklung sich in den verschiedenen Lebensstadien der Mäuse im Durchschnitt abspielt, und selbstverständlich ist die Kenntnis dieser Eigentümlichkeiten der Versuchstiere von ausschlaggebender Bedeutung für die Beurteilung der Resultate.

Anhangsweise sei erwähnt, daß der noch nicht degenerierte Geschmack beim Leben in der freien Natur, der Instinkt, wenn man so will, in hohem Maße die Tiere vor Fehlgriffen schützt. Osborne und Mendel (739) erzählen so eine Beobachtung, wonach die Ratten bei freier Wahl zwischen zwei physikalisch und geschmacklich sonst ganz gleichen Nahrungsgemischen im allgemeinen instinktiv dasjenige bevorzugten, das in jeder Hinsicht komplett war; einzelne naschhafte Tiere, die bald von dieser, bald von jener Nahrung

fraßen, kehrten doch fast stets zu der kompletten Nahrung zurück, wenn sich Zeichen eines verminderten Wachstums einzustellen begannen.

### b) Vorkommen von B.

Wenn das Vorkommen von A immerhin ein ziemlich beschränktes ist, ist das B um so häufiger in der Natur anzutreffen. Ziemlich reich daran sind die ganzen Körner von Hafer (625), Mais (578), Weizen (579), Gerste (740), Malz (781), Bohnen (636), Sojabohne (659, 665), Erdnüsse (681), wie überhaupt die Hülsenfrüchte (645), Baumwollsamen (654). Cajori (1266) gibt an, daß zur Erhaltung des Wachstums bei Ratten 0,5 g Kastanien, Walnuß oder Pecanuß, 2 g Piniennüsse, Haselnüsse oder Paranüsse, aber fast 3 g Mandeln nötig waren. Nach McCollum und Simmonds (682) sind die Samenarten überhaupt ziemlich reich daran, wobei besonders die Samenschalen, die Kleien das B besonders konzentriert enthalten (448, 730, 780, 781, 896) und auch leicht an Extrakte abgeben. Noch reicher als die Kleien sind nach McCollum, Simmonds und Pitz (507) sowie Osborne und Mendel (873) die Keimlinge, während das Sameninnere der Getreidearten am wenigsten enthält. Die Bananen sollen nach Sugiura und Benedict (775) sowie nach Langstein und Edelstein (780) zu wenig davon enthalten, doch scheint es fast, als wäre die Insuffizienz bei diesen Versuchen auf andere Ursachen zurückzuführen. Sonst betont Aron (781), daß die frischen Früchte sehr reich an B sein sollen. Pflaumen, Birnen und Äpfel (1147) scheinen allerdings etwas weniger reichhaltig zu sein, aber Kokospreßkuchen (872), Apfelsinen (1153) und Limonen (1147) werden als sehr reich bezeichnet, und nach Osborne und Mendel (1147) ist Apfelsinensaft in dieser Hinsicht ebenso wirksam wie frische Milch.

Der Grünkohl wird übereinstimmend (730, 780, 896) als äußerst reich an B bezeichnet, wie grünes Gemüse im allgemeinen (781). Nach Osborne und Mendel (831) enthält 1 g Trockensubstanz von Alfalfa oder Spinat ebensoviel B wie 2 g von Weizen, Sojabohnen, Eier oder Milch; Weißkraut, Klee und Lieschgras sind dem Spinat fast gleichwertig. Nach Steenbock, Groß und Sell (1053) sowie nach Osborne und Mendel (1098) soll aber Klee am reichsten an B sein. Unbedeutend weniger enthält Alfalfa, während der Gehalt in Spinat, Tomaten, Kohl, Kohlrüben, Karotten, Kartoffeln nur halb so groß ist und in roten Rüben noch etwas kleiner, alles in getrockneter Substanz, während die Trockensubstanz von 16 ccm Milch erst dieselbe Wirkung wie 1 g getrockneter Spinat ausübt. Nach Osborne und Mendel (937) sowie nach Whipple (1287) sind Zwiebeln ziemlich reich an B. Ebenso sind weiße Rüben, Runkelrüben, Blätter von Runkelrüben und Tomaten sehr reich daran (937), und nach Steenbock, Groß und Sell (981) genügen in einer künstlichen Ernährung 15% Karotten, schwedischen Rüben oder Aaronwurz zur

Erhaltung des normalen Wachstums, während von Bataten (Süßkartoffeln) 20% und von Zuckerrüben oder Mangelwurz noch mehr erforderlich waren. Lecoq (1076) macht auf die anscheinend allgemeine Regel aufmerksam, wonach alle lebenden Gewebe reich an B sind, während die Depots verhältnismäßig arm daran sind. Damit steht in Übereinstimmung, daß Weizenmehl (873) verhältnismäßig arm an B ist, wie auch polierter Reis (454) und feinstes Baumwollsamenmehl (524) so arm daran sind, daß sie nicht mehr ein genügendes Wachstum garantieren können. Es ist dann nicht überraschend, daß nach Osborne und Mendel (937) das Gras viel reicher an B als das reife Heu ist, denn letzteres ist doch bei der Ernte schon mehr oder weniger im Absterben begriffen. McCollum, Simmonds und Pitz (625) betonen überhaupt, daß alle natürlichen Futterstoffe, die noch keiner künstlichen Aufbereitungsprozedur unterworfen worden sind, reich an B sind, aber wie wir schon im vorhergehenden gesehen haben und wie Steenbock, Groß und Sell (981) ausdrücklich betonen, ist bei einem und demselben natürlichen Stoff der B-Gehalt durchaus keine Konstante, sondern kann unter Umständen sogar ziemlich erheblich schwanken.

Auch in den niederen Pflanzen finden wir diesen Reichtum an B. Abderhalden (896) hat nachgewiesen, daß die frische Hefe reich an B ist, und nach Langstein und Edelstein (730, 780) ist dieser Gehalt in der Trockenhefe noch erhalten. Pacini und Russel (703) führten den Nachweis, daß die Extrakte aus Typhusbazillen wie auch die Kulturflüssigkeit dieser Bazillen sehr reich an B ist, was ein neues Licht auf die häufig beobachtete Tatsache wirft, daß bei Kindern nach überstandenem Typhus gewöhnlich ein außerordentliches Wachstum einsetzt.

Das gewöhnliche Muskelfleisch scheint nach Osborne und Mendel (663) äußerst arm an B zu sein, das aber in dem Fleischextrakt etwas mehr angereichert ist. Für die Muskulatur von Stockfisch, Hering und Lachskonserven kam Drummond (690) zu demselben Resultat; der Ganzhering scheint etwas mehr zu enthalten, was der Verfasser auf eine Anreicherung von B in den Geschlechts- und anderen Drüsen zurückführen will. Derselbe Verfasser gibt aber an, daß bei Säugetieren gerade Hoden und Ovarien wie auch Hypophyse, Tyreoidea und Thymus äußerst arm an B sind, während in den sehr rasch wachsenden Geweben, wie Embryonen und Tumoren, B überhaupt nicht nachweisbar ist. Im Gegensatz hierzu ist Pankreas (564), Leber, Herz und Hirn reich an wasserlöslichem B (662, 702).

Von ganz besonderem Interesse ist natürlich der Gehalt in dem natürlichen Nahrungsmittel des wachsenden Organismus, in der Milch. Es zeigt sich da, daß sowohl Frauenmilch (781) wie Kuhmilch (737) verhältnismäßig arm an diesem Wachstumskomplettin ist; für Ratten sind 16 ccm Milch zur Erzielung

eines normalen Wachstums notwendig, und bei nur 15 ccm Milch konnten 0,2 g Trockenhefe immer noch eine deutliche und scharfe Steigerung des Wachstums herbeiführen. Dabei ist es gleichgültig, ob die Milch als Vollmilch, Magermilch oder in Form von Osbornes eiweißfreier Milch gegeben wird: die Milchmenge bleibt ungefähr dieselbe. Bei Trockenmilch muß man die Gaben um 50% vergrößern (737); diese Angabe betrifft allerdings amerikanische Trockenmilch, die ja unendlich viel rationeller als die hier in Deutschland hergestellt wird. Bei der deutschen Trockenmilch wird wohl der B-Gehalt nur sehr gering sein.

Da B wie D und Vitamine leicht mit anderen Substanzen ausfällt, findet man auch im technischen Kasein oder im Milchzucker des Handels häufig nicht unbeträchtliche Mengen von B (499, 579). Sollen diese Stoffe zu Wachstumsversuchen benutzt werden, muß man sie deshalb einer gründlichen Reinigung unterwerfen.

Bei der Milch wie bei allen anderen Naturprodukten ist aber wohl gemerkt der B-Gehalt durchaus keine Konstante. Nach den Untersuchungen von Osborne und Mendel (1131), Hopkins (1314) und anderen Forschern ist vielmehr die B-Menge wie auch die A-Menge in ziemlich hohem Grade sowohl von der Jahreszeit als auch von der Fütterung abhängig. Am größten ist der Gehalt im Frühjahr und Sommer, bei Weide oder Grünfütterung, während die Herbst- und Wintermonate, Stallaufenthalt und Trockenfütterung den Gehalt herunterdrücken.

### c) Bestimmung von B.

Williams (923) und fast gleichzeitig Abderhalden und Koehler (952) machten die Beobachtung, daß das Wachstum von Hefe durch Zusatz „vitaminreicher" Extrakte wesentlich angeregt wird. Bachmann (1229) und Williams (1145) machten dann gleichzeitig den Vorschlag, diese Tatsache zur quantitativen Bestimmung der B-Mengen in den verschiedensten Nahrungsmitteln und Extrakten zu benutzen, und die Methode wurde dann selbst von bedeutenden Forschern (1205, 1284, 1297) weiter empfohlen und zur Vermeidung der beobachteten Unregelmäßigkeiten in verschiedener Weise umgeändert. Dabei hatte aber Bachmann selbst darauf aufmerksam gemacht (958), daß das Wachstum der verschiedenen Heferassen in ganz verschiedener Weise auf diese Extraktzufuhren reagiert, und Emmet und Stockholm (1203) konnten auch bei einer und derselben Hefeart keine Konstanz der Reaktionen finden. Lumière (1127) fand aber außerdem, daß man häufig durch Zugabe wohldefinierter organischer oder unorganischer Substanzen noch bessere Resultate als mit B-reichen Extrakten erzielen konnte, sowie daß sicher komplettinfrei gemachte Extrakte immer noch stark wirksam waren. Diese Angaben sind dann von Fulmer, Nelson und Sherwood (1372) in allerjüngster Zeit vollauf bestätigt worden,

und McDonald und McCollum (1358) machen auf die altbekannte Tatsache aufmerksam, daß man ein gutes Hefewachstum sehr wohl in Nährlösungen erzielen kann, die fast nur unorganische Substanz und jedenfalls kein B enthalten. Man muß deshalb annehmen, daß die Anregung des Wachstums von Hefen durch verschiedene Extrakte gar nicht oder zum geringsten Teil auf der Anwesenheit von B beruhen kann, und deshalb sind die von verschiedenen Verfassern (1286, 1287, 1298, 1371) aus solchen Versuchen gezogenen Schlüsse über den B-Gehalt der verschiedensten Nahrungsmittel oder Tierorgane vollständig hinfällig. Zur genauen Bestimmung von B sind wir nach wie vor auf die allerdings sehr langwierigen und kostspieligen Tierversuche angewiesen, deren Resultate dann aber dafür auch sicher sind.

### d) Eigenschaften des Komplettins B.

Das Wachstumskomplettin B, oder wie Abderhalden es in Anbetracht der Stickstoffreiheit vollkommen unberechtigterweise nennt, das „Nutramin", ist nach den übereinstimmenden Angaben aller Forscher (z. B. 448, 453, 454, 499, 654, 682, 730, 780, 1076 usw.) leicht in Wasser löslich und wird durch das leider häufig geübte Abbrühen fast vollständig aus den Gemüsen entfernt (784). Im Gegensatz zum A scheint es fettunlöslich zu sein (453, 454), ist aber wie dieses in nicht zu konzentriertem Alkohol löslich (499, 1076). Damit stimmt allerdings eine Angabe von Loeb und Northrop (569) schlecht überein, wonach die wachstumsfördernden Eigenschaften durch Alkohol „definitiv geschädigt" werden sollen, wenn nicht damit gemeint ist, daß die alkoholextrahierte Hefe eben keinen Einfluß auf das Wachstum mehr ausüben kann. Die wachstumsfördernden Stoffe sind unlöslich in Azeton, Äther und Benzin (1076), können aber eigentümlicherweise nach einer Angabe von McCollum und Simmonds (670) aus dem Alkoholextrakt nach Niederschlagen mit Dextrin und Trocknen durch Benzin oder Azeton herausgelöst werden. Ebenso eigentümlich mutet die Angabe von Robertson und Ray an (1296), wonach das Wachstumsprinzip aus Gehirnmasse durch Azeton ausziehbar sein sollte, und es erscheint fraglich ob nicht in diesem Falle nur beigemengtes A durch Fettlösungsmittel entfernt wird.

Wenn wir überhaupt die Eigenschaften des Komplettins B finden wollen, müssen wir leider einen sehr störenden Faktor mit in die Rechnung setzen: die meisten Verfasser haben keinen Unterschied zwischen B und D gemacht und infolgedessen finden wir öfters Widersprüche. So wird wohl übereinstimmend die zuerst von McCollum und Simmonds (670) nachgewiesene Eigenschaft der Unempfindlichkeit gegen Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure bestätigt. Wenn dagegen die beiden amerikanischen Forscher in derselben Arbeit

das Komplettin B als alkaliempfindlich bezeichnen, wird dem, wenn wir von Sammelreferaten wie dem von Lecoq (1076) absehen, von allen anderen Forschern widersprochen. Nach Byfield, Daniels und Loughlin (1153) verträgt das Wachstumsvitamin in Apfelsinensaft nicht nur das Alkalisieren, sondern auch ein nachträgliches Kochen während 5 Minuten, und nach Whipple (1287) verträgt es im Kohl ein mehrstündiges Kochen, auch wenn es mit 0,1% Salzsäure oder ebensoviel Bikarbonat versetzt ist. Auch hochgradiges Erhitzen von animalischen Stoffen, wie Fleisch, wobei stets Ammoniak entsteht, ist ganz ohne Einfluß auf das wasserlösliche Wachstumskomplettin.

Überhaupt scheint dieses Komplettin, wie gesagt, im Gegensatz zu Komplettin D verhältnismäßig unempfindlich gegen Hitze zu sein. Einstündiges Kochen von Fleisch, selbst ein einstündiges Sterilisieren von Fleisch bei 115° (892) ist ohne Einfluß, während allerdings ein anderer Autor (Richet [893]) angibt, daß schon Kochen bei 100° während einer Stunde das Fleisch ungeeignet macht, das Wachstum bei Hunden zu erhalten. In letzterem Falle scheint zwar nicht die Schädigung des Komplettins die Ursache zu sein, denn der Hund bekam nichts anderes als Fleisch, eine für wachsende Tiere an sich schon ungeeignete Nahrung. Nach demselben Verfasser soll ein gleichwertiges Gemisch von Fleisch und Brot anstandslos auf 100° erhitzt werden können, ohne daß das Wachstum des damit ernährten Hundes vermindert wurde, was ja in derselben Richtung zu deuten ist. Im Gehirn verträgt das Wachstumskomplettin ein dreiviertelstündiges Erhitzen auf 130° (892), wird aber durch einstündiges Erhitzen auf 135° etwas geschädigt. In Bohnen kann es anstandslos gekocht werden (691), hält sogar ein sechsstündiges Erhitzen auf 100° aus (499). Kochen von Herz, Leber, Hirn (702) Milch (1300) oder Tomaten (899), Kartoffeln (773) oder Karotten (784) ist ohne Einwirkung auf die wachstumsfördernden Eigenschaften dieser Nahrungsmittel. Im polierten Reis verträgt es Kochen, wird aber durch 1½ Stunde dauerndes Erhitzen auf 134° etwas geschädigt (970).

Trocknen (969) oder Pasteurisieren von Milch (1131) ist ohne Einwirkung, und zur Zerstörung der in dem technischen Kasein enthaltenen Spuren ist längeres Erhitzen bei höherer Temperatur notwendig (562). Apfelsinensaft (1147) kann bis zum Trocknen eingekocht werden, und ein Trocknen von Karotten, Kartoffeln, Kohl, weißen Rüben (984), Kartoffelschnitzeln (773) oder überhaupt Gemüsen bei 50—60° (1098) scheint gar keine Schwächung des Wachstumskomplettins herbeizuführen. Erst ein mehrstündiges Kochen von Kartoffelschnitzeln bei 120° verursachte eine erhebliche Schädigung. In gewöhnlicher Trockenhefe ist das Wachstumskomplettin noch voll erhalten, selbst mehrstündiges Erhitzen auf 105° war ohne Einfluß (568, 1058).

Verschiedene Forscher haben, wie gesagt, eine Identität von Antineuritikum D und dem wasserlöslichen Wachstumskomplettin B als wahrscheinlich oder

sicher angenommen (619, 1153, 1194), aber gerade dieses Verhalten gegen Alkali wie gegen Hitze schließt eine solche Identität vollständig aus (979, 1202). Es erscheint aber angebracht, darauf hinzuweisen, daß man bei solchen Untersuchungen nur dann auf sichere Resultate rechnen kann, wenn man beim Erhitzen dafür Sorge trägt, daß die entscheidende Temperatur nicht nur auf der Oberfläche, sondern auch in der Tiefe wirken kann. Bei der gewöhnlichen Sterilisation der Versuchsnahrung in Masse auf 110—120° oder höher steigt die Temperatur im Innern der Masse wie beim Brotbacken kaum auf 70°. Besonders Portier und Randoin (935) haben hierauf aufmerksam gemacht und gleichzeitig eine praktische Methode angegeben, wodurch die Fehlerquelle vermieden werden kann: die Versuchsnahrung wird in kleineren Portionen in kleinen Mullbeuteln frei im Innern des Sterilisationsraumes aufgehängt; dabei kann man sicher sein, daß die gewünschte Temperatur auch im Innern zur Wirkung gelangt. Allerdings muß man dabei durch Unterstellen von Schalen dafür Sorge tragen, daß die herabtropfenden Gewebssäfte aufgefangen und dann später der Versuchsnahrung wieder beigemischt werden, denn sonst können böse Irrtümer entstehen.

Nach Versuchen von Sugiura und Benedict (967) wird das Wachstumskomplettin B durch die Einwirkung von Radiumemanation rasch zerstört.

Nach Eddy (564) soll das Wachstumsvitamin durch Phosphorwolframsäure in saurer Lösung gefällt werden, und Funk selbst war, wie wir oben gesehen haben, wohl ursprünglich derselben Meinung. In einer späteren mit McAllum veröffentlichten Arbeit (563) neigt er aber mehr zu der Ansicht, daß es nur physikalisch von dem entstehenden Phosphorwolframniederschlage bei der Isolierung der Vitamine mitgerissen wird, wie auch Drummond (619) darauf hinweist, daß entstehende Niederschläge ganz allgemein das Wachstumskomplettin mehr oder weniger vollständig mitreißen.

Dies legt die Vermutung nahe, daß wir es in dem Wachstumskomplettin mit einem Körper zu tun haben, der zum großen Teil in kolloidaler Lösung vorhanden ist, und diese Vermutung wird dadurch bestätigt, daß es wie so viele andere Kolloide von Tonerde adsorbiert wird (564, 1043, 1153).

### e) Physiologische Wirkung des Wachstumskomplettins B.

Eine der auffälligsten Erscheinungen beim B-Mangel sind die fast stets auftretenden Magen-Darmstörungen (1056, 1239), die nicht nur beim wachsenden Individuum, sondern auch bei älteren auftreten (1195). Man neigte wohl anfangs deshalb zu der Meinung, daß beim Fehlen des Wachstumskomplettins die Darmstörungen zur Bildung von Toxinen Veranlassung gaben, die vom Organismus resorbiert wurden, und daß die Wirkung des B analog der der

Vitamine (563) darin zu suchen sei, daß es diese Toxine neutralisiere oder ihre Wirkungen verhindere (515, 1146). Wir haben schon erwähnt, daß man früher die Mißerfolge bei Versuchen mit sterilisierter Nahrung auf den Mangel von nützlichen Bakterien zurückzuführen geneigt war (783), und es lag deshalb auch die Deutung nahe zur Hand, daß durch das Wachstumskomplettin die Darmflora in günstiger Richtung beeinflußt würde (1046). In derselben Richtung schien auch die immer wieder gemachte Beobachtung zu deuten (1055, 1116, 1195 usw.), daß beim Fehlen von Komplettin B die Tiere sich viel hinfälliger zeigten und viel leichter Infektionen zum Opfer fielen, als die mit B-reicher Nahrung gefütterten Kontrolltiere.

Die Allgemeinerscheinungen schienen aber auch die Annahme zu rechtfertigen, daß das Wachstumskomplettin irgendwie direkt den gesamten Stoffwechsel beeinflussen könnte (1224). Wenn aber Aron (1213) annahm, daß dies z. B. durch die Anregung der Peristaltik vor sich gehen sollte, übersah er, daß die B-haltigen Extrakte auch eine Menge anderer Stoffe enthielten, deren anregende Wirkung auf die Peristaltik schon lange bekannt war (siehe z. B. Plant [1291]).

Die vergrößerte Resistenz bei B-reicher Nahrung muß jedoch andere Gründe als die natürliche Immunität im gewöhnlichen Sinne haben, denn Zilva (917) gibt an, daß ein Mangel an B beim Meerschweinchen ohne Einfluß auf den Gehalt des Blutes an Agglutinin und Ambozeptoren und daß freigewählte Nahrung keine Erhöhung der Komplementwirkung des Blutes gegenüber sechs Monaten Beschränkung bewirken konnte. Offenbar ist diese natürliche Resistenz eine Folge des besseren Ernährungszustandes, der ganz allgemein das Tier instand setzt, äußere Einwirkungen viel besser zu überstehen, als wenn es von Natur oder durch mangelhafte Ernährung an sich schon schwächlich nnd kränklich ist.

Eine vereinzelt gebliebene Angabe von Drummond (687), daß bei B-Mangel die Versuchstiere Kreatinurie zeigten, dürfte wohl weniger auf den B-Mangel als auf allgemeinen Basenmangel zurückzuführen sein, der, wie ich schon wiederholt gezeigt habe, fast stets zu einer Erhöhung der Kreatinausscheidung führt.

Die vorstehenden Annahmen treffen aber nicht den Kernpunkt in der Wirkungsweise des wasserlöslichen Wachstumskomplettins. Wir haben ja schon erwähnt, daß Funk zur Annahme der Existenz dieses Komplettins zuerst durch die auffällige Tatsache geführt wurde, daß beim Fehlen derselben in der Nahrung bei älteren Tieren Gewichtskonstanz, bei jüngeren Tieren ein normales Wachstum nicht zu erzielen war. Die ersten Zeichen beim Fehlen von B in der Nahrung (1224) bestehen in ausbleibendem Wachstum, Gewichtsverlust, allgemeiner Schwäche und Appetitmangel, der bis zur Nahrungs-

verweigerung gehen kann. Das bisweilen beobachtete Auftreten von nervösen Störungen kurz vor dem Tode (Drummond 687) dürfte wohl daraufhin zurückzuführen sein, daß man eine Nahrung gereicht hat, die nicht nur B-frei, sondern auch D-arm oder D-frei war; diese Störungen waren also durch den Mangel an wasserlöslichem Antineuritikum und nicht durch den B-Mangel verursacht.

Das Eigentümliche für die Wirkungsweise des B ist gerade wie beim Vitamin oder D die minimale Menge, die schon eine Wirkung zeigt (1058, 1060). Wenn man zur Erziehlung eines normalen Wachstums nur 0,5 g getrockneten Klee oder Spinat der Nahrung zuzusetzen braucht, so müssen die wirksamen Komplettinmengen außerordentlich gering sein.

Wir haben schon oben bei der Besprechung der Wirksamkeit von A darauf hingewiesen, daß dabei sowohl für diesen wie für das B das Minimumgesetz volle Gültigkeit besitzt, und auch Drummond (687) betont, daß das Wachstum innerhalb gewisser Grenzen dem Gehalt der Nahrung an B proportional geht. Die ersten Wirkungen der B-Zufuhr bestehen in Gewichtszunahme auch bei Erwachsenen und Gesunden (1224), wonach schnell ein starkes Wachstum bei jugendlichen Individuen einsetzt. Gleichzeitig bessert sich auch das allgemeine Aussehen und die vorher krankhafte Hautfarbe, und bei Tieren wird das Haarkleid wieder dicht und glatt (1248, 1268), wobei dahingestellt bleiben muß, ob die letztere Erscheinung nicht eine Folge der gleichzeitigen Zufuhr von D sein wird.

Wenn nach Figueira (1046) Weizenkleieextrakte bei Säuglingen in größeren Mengen gegeben Diarrhöen verursachen sollen, dürfte dies wohl nicht auf die Rechnung des Wachstumskomplettins zu setzen sein, denn dieses ist nach Abderhalden und Schiffmann (1270) in wässerigen Extrakten vollkommen ungiftig, sowohl für Frösche als für Säugetiere. Alkoholische Kleieextrakte dagegen zeigten Nebenwirkungen, vor allem Gefäßkontraktionen, die bei der Benutzung der wässerigen Extrakte nicht auftraten.

Das Wachstumskomplettin hat aber nicht ungeteilt gute Seiten, sondern auch eine Schattenseite: es beeinflußt nicht nur das Gedeihen des Körpers und dessen Organe in günstiger Richtung, sondern vermehrt auch das Wachstum evtl. vorhandener Tumoren, worauf schon Funk aufmerksam gemacht hatte. Hopkins hatte umgekehrt den Nachweis geführt, daß bei B-frei gefütterten Tieren die Tumoren durchschnittlich nur etwa ein Viertel so groß wie bei den Kontrolltieren waren, und Copeman, der diese Versuche relatiert, will daraus Folgen für die Behandlung von Krebskranken ziehen: er hätte schon ganz gute Resultate mit B-armer Nahrung erzielt. Mackenzie (1055) machte aber demgegenüber darauf aufmerksam, daß nach Drummonds Versuchen ein Aushungern der Tumoren ohne gleichzeitige Aushungerung des Wirtes ganz unmöglich sei.

### 7. Verhalten der innersekretorischen Drüsen.

An der allgemeinen Unterernährung nehmen nach McCarrison (1240) auch die innersekretorischen Drüsen teil, die alle verkümmern, aber auch hier wie bei dem Vitaminmangel machen die Nebennieren eine Ausnahme, indem sie bei B-Mangel hypertrophieren. Der Bedarf dieser Organe wie auch der anderen Organe an B scheint aber nicht groß zu sein, dafür aber so wichtig, daß diese Organe vor dem übrigen Körper in der B-Versorgung den Vortritt haben. Dies geht auch aus einem interessanten Versuch von Stewart (1021) hervor, der Albinoratten 11—22 Tage nach ihrer Geburt so sparsam ernährte, daß sie ihr Geburtsgewicht eben noch unverändert erhielten. Dabei wuchsen die Tiere trotzdem beträchtlich in der Länge, und der Kopf besonders nahm auf Kosten von Rumpf und Extremitäten etwa um 45% an Gewicht zu. Gleichzeitig nahmen die Eingeweide um 46%, das Integument um 25%, Muskulatur und Knochen zusammen aber nur um 6% zu. Das Eigentümlichste war jedoch das Verhalten gewisser Organe: im Vergleich mit den Verhältnissen bei den neugeborenen Tieren hatten Leber um 23% und Thymus um 49% abgenommen, während Schildrüse, Ovarien, Lungen und Nebennieren das ursprüngliche Gewicht behielten. Die übrigen Organe zeigten dagegen einen bisweilen ganz erheblichen Zuwachs: die Zirbeldrüse hatte um 21%, Herz um 26%, Hypophyse um 29%, Magen und Därme um 40%, Milz um 33%, Rückenmark um 83%, Nieren um 90%, Gehirn um 125%, Augen um 146%, Nebenhoden um 225%, die Hoden gar um 374% zugenommen.

Dies veranlaßte Funk schon 1913 zu der Annahme, daß die Wirkung des Wachstumskomplettins keine direkte sei, sondern auf dem Umwege über eine Anregung eben der Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen zustande käme. Auch Abderhalden (953) ist ähnlicher Ansicht: er faßt die Komplettine ganz allgemein als Reizstoffe für je ihre bestimmten Zellarten auf, seien es Verdauungsdrüsen, Nerven, innersekretorische Drüsen, Darmperistaltik usw.

Tatsächlich weiß man auch seit langem, daß zwischen dem Wachstum und der Tätigkeit der verschiedensten Drüsen äußerst innige Beziehungen bestehen. So scheinen wohl die Geschlechtsdrüsen, solange sie noch nicht ihre Funktion als solche aufgenommen haben, als innersekretorische Organe zu wirken, deren Ausscheidungen das Wachstum befördern. Vom inneren Sekret der Schilddrüse wissen wir, daß es ganz besonders das Kopfwachstum befördert, daß aber eine Hypersekretion in der Jugend im übrigen hemmend auf die ganze körperliche Entwicklung wirkt und gleichzeitig zu den verschiedensten Dispropositionen und Mißbildungen führt. Sehr instruktiv in dieser Hinsicht sind die Fütterungsversuche von Abderhalden, besonders bei Kaulquappen. Am wichtigsten scheint jedoch die Tätigkeit der Hypophyse zu sein, wobei nur das

innere Sekret des Vorderlappens wirksam ist, während der Hinterlappen vollkommen ohne Einfluß auf das Wachstum ist. Infolgedessen ist auch das Hypophysin Höchst (1262) von ganz anderer Wirkung als das zuerst von Robertson und Ray aus dem Vorderlappen hergestellte Tethelin. Dieses Tethelin, das ein wohldefinierter, chemisch einheitlicher Körper von der Zusammensetzung eines β-Imidazolyläthylamins sein soll, wurde in seiner Wirkungsweise von den genannten Verfassern in geradezu vorbildlicher Weise auf das allergenaueste untersucht (485, 486, 487, 548, 862, 863, 864, 865, 1141). Das Charakteristische scheint zu sein, daß durch dieses Präparat besonders das Zellenwachstum angeregt wird, während das Wachstum des Bindegewebes zurückgedrängt wird. Dadurch wird die Jugendlichkeit der Gewebe länger bewahrt und der Eintritt und die Dauer von Geschlechtsreife und Geschlechtsfunktionen mächtig beeinflußt. Es zeigt jedoch eine große Verschiedenheit in der Wirkung, die sich vor allem nach der Dauer der Darreichung und nach dem Zeitpunkt derselben richtet. Eine dauernde Verabreichung vom ersten Moment an führt zum Riesenwachstum, doch sterben die so erhaltenen Riesentiere früher als normale Tiere. Im Gegensatz dazu wirkt die Verabreichung in den ersten jugendlichen Stadien und späteres Weglassen des Tethelins ebenfalls im Sinne eines vergrößerten Wachstums, das auch über die Zeit der Darreichung hält, aber die dadurch bewirkte Verlängerung des Jugendstadiums bewirkt dann auch eine allgemeine Verlängerung des Lebens. Diese Resultate sind im großen ganzen von Marinus (919) und von Abderhalden und Brammertz (1376) bestätigt worden, wobei die von den Letztgenannten gefundenen Abweichungen unschwer durch die Tatsache erklärt werden können, daß sie als Versuchsobjekte Kaulquappen benutzt haben, während Robertson und Ray Säugetiere benutzten. Fast gleichzeitig mit den ersten Untersuchungen von Robertson und Ray hatte auch Clark (446) Versuche über die Wirkung des Hypophysenvorderlappens bei Hühnern angestellt; er konnte auch bei diesen ein verstärktes Wachstum beobachten und ist der Meinung, daß auch das Eierlegen vorteilhaft beeinflußt worden sei. Dieser letzteren Behauptung wird allerdings in neuester Zeit von Simpson (1193) widersprochen, der keinen Einfluß auf das Eierlegen wahrnehmen konnte. L. A. Larson (894) fand außerdem, daß das Tethelin bei thyreoprivierten Tieren lebensverlängernd wirkt und einen günstigen Einfluß auf das Allgemeinbefinden ausübt.

Nach Popielski (1322) soll aber das Tethelin oder richtiger das β-Imidazolyläthylamin jedoch nicht im Körper fertiggebildet vorkommen, ganz besonders auch nicht im Pars anterior vorhanden sein. Dagegen fand er diese Substanz im Mageninhalt und nimmt deshalb an, daß dies nur ein Spaltungsprodukt sein kann, das im Laufe der Isolierung aus der eigentlichen wirksamen Substanz hervorgegangen sei. Wie es sich damit nun verhalten mag, sicher

steht auf alle Fälle fest, daß wir in Tethelin wie im eigentlichen Sekret des Hypophysenvorderlappens keinesfalls das Wachstumskomplettin vor uns sehen, denn einerseits ist die Wirkung doch zu verschieden und andererseits kann man nicht bei B-armer Nahrung durch Darreichung von Hypophysenvorderlappen an die Mutter das Wachstum des Säuglings beeinflussen, während umgekehrt B-Darreichung an die Mutter ein verstärktes Wachstum beim Säugling hervorruft (657).

Cholin wirkt nach Robertson und Ray (1141) auf das spätere Wachstum ähnlich wie das Tethelin, schadet aber dem Leben noch mehr als dieses, weil zur Erzielung einer Wirkung erheblich größere Mengen nötig sind, wobei Cholin in den verschiedensten Organen gespeichert wird und damit schwere Schädigungen hervorruft. Auch sonst hat man schon verschiedene Präparate auf ihre Wirksamkeit in dieser Hinsicht geprüft und bei einigen, z. B. bei Hydrocithin (399), tatsächlich einen fördernden Einfluß auf das Wachstum gefunden, während andere, besonders das Cholesterin (353, 530, 531) und Lezithin (355, 530), eher eine verzögernde Wirkung ausüben. Bei keinem Präparat aber hat man eine wirkliche Analogie mit den Wirkungen von B gefunden. Die nähere Erforschung dieser Substanz und ihre Wirkungsweise ist noch der Zukunft vorbehalten, aber ich möchte doch schon jetzt auf eine Tatsache aufmerksam machen.

Das B scheint ganz besonders das Wachstum und die Tätigkeit der endokrinen Drüsen zu beeinflussen, die bei B-Mangel mit Ausnahme der Nebennieren allgemein verkümmern. Wenn wir dann bedenken, daß das Wachstum der Resultant des Widerspieles zwischen den Sekreten von bekannten, vielleicht auch in ihrer Wirkung noch unbekannten Drüsen darstellt, scheint tatsächlich die Annahme von Funk eine große Wahrscheinlichkeit für sich zu haben. Demnach wäre das im Körper nicht synthetisierbare B (561, 1026) nicht direkt für das Wachstum unentbehrlich, wie wir beim Komplettin D es gesehen haben, sondern erst auf dem Umwege über die Instandhaltung und Anregung der endokrinen Drüsen wirksam. Eine weitere Stütze hierfür kann eben die Tatsache geben, daß zur Erhaltung des Wachstums beim Säugling eine genügende B-Zufuhr bei der Mutter notwendig ist, aber auch durch eine gesonderte B-Zufuhr an den Säugling selbst ein normales Wachstum erzielbar ist.

### 8. Bedeutung der Ernährung der Mutter.

Von ausschlaggebender Bedeutung für das Wachstum ist eine richtige Ernährung der Mutter vom ersten Augenblick der Empfängnis an, vielleicht auch in gewisser Beziehung vor der Empfängnis. Wir haben allerdings dabei mit einem Faktor zu rechnen, der bis zu einem gewissen Grade (und ohne

diesen Faktor würde wohl die sog. zivilisierte Menschheit längst ausgestorben sein!) selbst schwere Fehler in der mütterlichen Ernährung korrigieren kann: die wunderbare Energie, womit das wachsende Leben das zum Erhalten des Lebens und Fördern des Wachstums Nötige selbst unter den ungünstigsten Umständen an sich zu reißen befähigt ist. Diese Energie ist in gewissem Grade auch für das Organ charakteristisch, das für die Erhaltung der Nachkommenschaft nach der Geburt in erster Linie maßgebend ist: für die Brustdrüsen.

Daß auch die Ernährung vor der Konzeption nicht bedeutungslos ist, wird ganz besonders deutlich durch die Arbeiten von L. Zuntz (861), der bei seinen Untersuchungen fand, daß Eiweiß und Fett oder Eiweiß und Kohlenhydrate allein als Nahrung in hohem Grade sowohl die männliche als die weibliche Reproduktionskraft schädigt. Die Tiere konzipieren seltener und produzieren weniger Föten, die jedoch an Größe, Zusammensetzung und Gewicht normal sind. Gleichzeitig fand Zuntz (wie vor ihm Röse 69, 70), daß auch eine langandauernde Kalkarmut in gleicher Weise schädigend wirkt, daß dann aber auch die gesamte Entwicklung der Föten schwer gefährdet ist. Im Zusammenhang damit möchte ich an die oben mehrfach erwähnte Beobachtung von Urbeanu hinweisen, wonach die dauernde Zufuhr einer für die Erhaltung der Mutter gerade genügenden Quantität Kalk in der dritten oder vierten Generation bei Hühnern zur Sterilität führt. Auch McCollum und seine Mitarbeiter sowie Osborne und Mendel haben häufig genug auf die Wichtigkeit einer richtigen Ernährung in dieser Hinsicht hingewiesen und ganz besonders hervorgehoben, daß auch das Gedeihen einer Generation noch lange keine Gewähr für die richtige Zusammensetzung der Nahrung bietet. Häufig genug zeigen sich die Folgen einer unrichtigen oder irgendwie ungenügenden Ernährung erst in späteren Generationen, indem die Tiere immer seltener konzipieren, die Nachkommenschaft immer hinfälliger wird, bis schließlich Sterilität oder vollständige Unfähigkeit zur Milchproduktion eintritt.

Wenn nun speziell die Nahrung der Mutter zwar eiweißreich ist, das Eiweiß aber in irgendeiner Hinsicht für das Wachstum insuffizient ist, gibt der mütterliche Organismus doch das Fehlende an den Fötus ab. Selbst Hunger der Mutter verhindert nicht das normale Gebären, und die Zusammensetzung der geborenen Jungen ist scheinbar vollkommen normal, aber das Gewicht der Föten wird nach Zuntz (861) reduziert.

Eine an Eiweiß insuffiziente Nahrung der Mutter ist auch auf die Zusammensetzung der produzierten Milch ohne Einwirkung (246, 561), und nach Angaben von Behre (1256) und Stern (1257) hat das unzureichende Futter während der Kriegszeit keinen merklichen Einfluß auf die Zusammensetzung der Kuhmilch ausgeübt. Dagegen stimmen alle Autoren darin überein, daß durch mangelhafte Nahrung die produzierte Milchmenge herabgesetzt wird (1111). Bei jahrelang

fortgesetzter Unterernährung, wie es bei den Müttern in Zentraleuropa während des Krieges der Fall war, ist zwar auch die Milchmenge gesunken, aber erst langandauernde fehlerhafte Unterernährung führt schließlich zu einer Degeneration der Brustdrüsen, die dann allerdings auch Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach sich zieht (1042). Eine hochwertige Nahrung der Mutter dagegen führt nach McCollum und Simmonds (1026) eine starke Milchproduktion seitens der Mutter und ein starkes Wachstum bei der Nachkommenschaft herbei.

Gerade diese Eigenschaft der Brustdrüsen, alles zur Produktion einer normalen Milch aus dem mütterlichen Organismus herauszureißen, macht deshalb die Muttermilch zu dem besten Nahrungsmittel für die Nachkommenschaft, wenigstens im zartesten Alter. Glücklicherweise gewinnt diese Überzeugung immer mehr Boden hier in Deutschland, sowohl bei Ärzten und Behörden als auch bei den Frauen selbst, und E. Bergmann (835) hebt ausdrücklich hervor, daß selbst eine geringe Unterernährung mit Muttermilch weitaus unschädlicher ist als eine voll ausreichende künstliche Ernährung des Säuglings.

Auch die Mineralstoffe, die für die Bildung einer normalen Milch nötig sind, werden von den Brustdrüsen mit größter Energie dem mütterlichen Organismus entrissen (1026), und Carl Röse (69, 70) konnte auch bei langandauernden Fütterungsversuchen mit Ziegen keine Veränderung der Milchzusammensetzung in dieser Hinsicht auch bei den verschiedensten Futterarten nachweisen. Wo aber nichts mehr ist, ist nichts mehr zu nehmen, und bei langandauernder Armut der mütterlichen Nahrung an Mineralstoffen leidet schließlich auch die Zusammensetzung der Milch darunter. Nach Hart und Steenbock (956) wird die Folge davon eine große Schwäche und Hinfälligkeit der Jungen.

Die Brustdrüsen konzentrieren auch die beiden Wachstumskomplettine A und B aus dem mütterlichen Organismus in die Milch hinein, so daß die Milch auch bei einem gewissen Mangel der mütterlichen Nahrung an diesen Stoffen immer noch ein genügendes Wachstum der Nachkommenschaft gewährleisten wird (1026). Bei diesen beiden Komplettinen aber macht sich doch der Einfluß der mütterlichen Nahrung stark bemerkbar. Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß der Gehalt der Milch sowohl an A als B bei den Kühen von den Jahreszeiten und der Fütterungsart abhängig ist (1330) und wirklich vollwertig zur Erhaltung des Wachstums der Nachkommenschaft wird die Milch erst, wenn die mütterliche Nahrung auch in dieser Hinsicht vollwertig ist. Selbst bei einigermaßen normalem Wachstum der Nachkommenschaft führt die Verfütterung von B an die Mutter eine deutliche Steigerung des Wachstums bei den Jungen herbei (561).

Auch in der Periode der Entwöhnung und selbst später, als die Jungen

an selbständige Nahrungssuche gewöhnt sind, kann die Muttermilch immer noch als Korrektur bei unvorteilhafter Zusammensetzung der Nahrung dienen (1026). Und wenn irgend etwas die Wichtigkeit der Mutterbrust für den Säugling und dessen Gedeihen eindringlich genug predigen könnte und nachlässige Mütter zum Genügen ihrer Pflicht in dieser Hinsicht anzuhalten imstande sei, so wäre es wohl das allgemeine Bekanntwerde nder Resultate der Wachstumsforschung während der letzten zehn Jahre. Hier in Sachsen ist von Staats wegen ein besonderes Amt für hygienische Aufklärung geschaffen worden und es wäre sehr zu wünschen, daß von dem neuen Amte die Aufklärung auch über diese Verhältnisse in die breitesten Schichten des Volkes getragen werden würde.

### 9. Einfluß einer Wachstumshemmung auf das spätere Wachsen.

Wir haben noch eine eigentümliche Erscheinung des Wachstums zu erwähnen, bevor wir dies Thema verlassen. Schon 1912 machten Osborne und Mendel (225) darauf aufmerksam, daß, wenn das natürliche Wachstum durch irgendwelche Umstände in der Nahrung kürzere oder selbst längere Zeit inhibiert wird, das Wachstum bei Behebung der Nahrungsmängel wieder in normaler Weise einsetzt. Als solche das Wachstum verhindernde Mängel in der Nahrung bezeichnen sie (370) ungenügende Eiweißzufuhr oder Fehlen gewisser Eiweißbausteine, Fehlen von A oder B und das Fehlen oder das unrichtige Verhältnis von den Mineralstoffen. Dabei kann die Inhibierung des Wachstums selbst längere Zeit ausgedehnt werden, sogar weit über die Zeit, die sonst für das normale Wachstum überhaupt nötig ist, und bei der Behebung der Ursachen setzt dann trotzdem das Wachstum wieder ein (370, 465). Dadurch kann das Leben nicht unerheblich verlängert werden; die Größe des Tieres scheint dadurch nicht beeinflußt zu werden.

Bei der Wiederaufnahme des Wachstums erfolgt dieses rascher als gewöhnlich und kann eine Zeitlang sogar eine überkompensatorische Größe erreichen (Osborne und Mendel 225, 482; Thompson und Mendel 715).

Sehr interessant sind die Untersuchungen von Northrop (660), der die Angaben von Osborne und Mendel bestätigt. Insbesondere fand er, daß durch eine derartige Unterbrechung und nachträgliche Wiederhervorrufung des Wachstums tatsächlich das Leben z. B. von Fliegenlarven verlängert wird. Die Wirkung erstreckt sich aber nur auf das betreffende Lebensstadium, in diesem Falle also auf das Larvenstadium, während weder die Dauer der Verpuppung noch das Leben des fertigen Insektes irgendwie nachträglich beeinflußt werden. Es hat geradezu den Anschein, als ob in dieser Hinsicht die verschiedenen Entwicklungsstadien verschiedene Individuen wären.

Schon in ihrer ersten Veröffentlichung hierüber betonen Osborne und

Mendel jedoch, daß eine Restitution oder gar eine Überkompensation nur dann möglich sei, wenn während der Wachstumsunterbrechung die Tiere annähernd das Ausgangsgewicht beibehalten. Jede Unterernährung, die zu einem Gewichtssturz führt, schädigt unweigerlich die folgende Entwicklung. Jackson und Stewart (1059), die Osborne und Mendels Beobachtungen voll bestätigen, heben ebenfalls hervor, daß eine Unterernährung während der Wachstumsunterbrechung bei nachfolgender Zufuhr einer vollwertigen Nahrung nur ein mangelhaftes Wachstum gestattet, und die Tiere tragen nachher zeitlebens an den Folgen dieser Unterernährung in der Entwicklungsperiode.

Man bekommt am besten einen Begriff, von welcher Bedeutung überhaupt eine richtige Ernährung für das Gedeihen der Kinder ist, wenn man den Bericht über die Tätigkeit der Erziehungsbehörde in den Volksschulen Chikagos von K. B. Rich (1241) durchgeht. Es zeigte sich im Laufe dieser Untersuchungen, daß die Behandlung der Tonsillen, der Zähne, von Adenoiden und Plattfüßen so gut wie ohne Einwirkung war, obgleich man anfangs große Hoffnungen darauf gesetzt hatte. Ausschlaggebend für das körperliche Gedeihen waren dagegen Reinlichkeit, Licht, Luft und Bewegung und vor allem eine vernünftige Ernährung. Dann gingen Längenwachstum und Gewichtszunahme in proportionaler Weise miteinander Hand in Hand.

## 10. Zusammenfassung.

Wollen wir das Vorstehende zusammenfassen, so ist das normale Wachstum in erster Linie von einer vernünftig zusammengesetzten Ernährung abhängig. Die Kinder müssen genügend zu essen bekommen, wobei das Eiweiß möglichst vollwertig sein soll (Kartoffeln, Milch, weniger dagegen Zerealienprodukte, wenn nicht Milch als Korrektur für die Eiweißinsuffizienz der Getreidearten gegeben werden kann). Die Nahrung muß weiter genügend Komplettin enthalten: A wirkt am vorteilhaftesten in Form von Milch, Butter oder Spinat gegeben, während wir durch frische Gemüse und Obst für eine genügende B-Zufuhr sorgen müssen. Die Nahrung soll 5—7mal soviel Gemüse, Kartoffeln und mineralstoffreiches Obst (Äpfel und Birnen sind zu arm) wie Fleisch, Eier oder Getreideprodukte enthalten, wenn für eine genügende Zufuhr von Basenüberschuß Gewähr geleistet werden soll. Dabei muß man für eine genügende Zufuhr von natron- und vor allem kalkreichen Nahrungsmitteln Sorge tragen: Der Natrongehalt sollte nicht viel weniger als ein Fünftel vom Kaligehalte betragen und der Kalkgehalt muß mindestens fünfmal größer als die gleichzeitig zugeführte Menge Magnesia sein. Diese letztere Forderung ist ziemlich schwer zu erfüllen; in Gegenden mit kalkarmem Wasser ist sie eigentlich nur durch Zufuhr von etwa ½ Liter Milch täglich streng durchführbar.

Es ist mir unmöglich dieses Kapitel abzuschließen, ohne ganz kurz ein paar Worte über die Kinderernährung in Deutschland und Österreich während des Krieges zu sagen. Wir haben es hier zweifellos mit einem der allerschlimmsten Punkte in dem an Traurigem auch sonst so überreichen Kriege zu tun. Denn schon jetzt steht fest, daß in Deutsch-Österreich und Deutschland etwa eine Million Kinder direkt oder indirekt durch die Kriegsernährung umgebracht worden sind, während fast der ganze noch lebende Stamm mehr oder minder schwere Schäden davongetragen hat. Dann ist das allertraurigste, daß die Schuld hierfür nur indirekt den englischen Aushungerungskrieg trifft, denn die Hauptschuld trägt die Unvernunft der deutschen Ernährungsphysiologen und der durch sie beratenen Regierung. Ich habe selbst wiederholt in Wort und Schrift auf mehrere schwere Fehlgriffe aufmerksam gemacht, aber es ist alles vergebens gewesen, und es ist jetzt eine höchst traurige Genugtuung, wenn die Resultate englischer, amerikanischer und internationaler Untersuchungskommissionen in jeder Hinsicht mir Recht geben. Ich will ganz von dem allerschwersten Fehler der Kriegsernährung überhaupt absehen: die wahnwitzige und durch nichts, aber auch durch gar nichts zu entschuldigende Abschlachtung des hochwertigen Milchviehs nur um ein paar armselige Pfund Fleisch zu gewinnen. Um dies jammervolle Ziel zu erreichen, um die Mäuler einiger fleischlüsternen Schreihälse zu stopfen, hat man unseren ganzen unbezahlbaren Viehstand vernichtet, hat in kurzsichtigster Weise Milchvieh hingeschlachtet, das in einem Jahre imstande war, sein eigenes Lebendgewicht an hochwertigsten Nährstoffen in Form von Milch zu produzieren und hat nicht bedacht, daß man damit sowohl die Züchtung von Jungvieh zum Zwecke der Fleischernährung als auch die ausreichende Versorgung des Volkes mit A-reicher Butter und an A, B, C und Mineralstoffen reicher Milch fürderhin unmöglich machte (vgl. Mason 1011). Fast ebenso schlimm war die verrückte Kartoffelwirtschaft, dies Herunterpressen des Preises unseres wichtigsten Lebensmittels bis auf ein solches Niveau, daß der Anbau sich fast gar nicht mehr lohnte. Aber abgesehen von diesen immerhin verständlichen und erklärlichen Fehlgriffen muß man zwei andere Maßnahmen geradezu als verbrecherisch bezeichnen: die Herausnahme der Keime aus dem Brotgetreide und das Abbrühen der Gemüse beim Konservieren.

Man wußte längst, daß das wertvollste Eiweiß des gesamten Getreidesamens nebst fast dem ganzen Fettgehalt des Kornes im Keim saß.. Trotzdem hat man sich nicht gescheut, die Keime aus dem Brotgetreide zu entfernen, damit man mit dem daraus gewonnenen Fett die bis zum Wahnwitz aufgeblasene Munitionsarbeiterschaft schmieren konnte. Angeblich sollten ja die entfetteten Keime dann in Form von Frühstücksmehlen wieder der Allgemeinheit zugeführt werden, aber wer weiß, wo sie hingekommen sind. Faktum ist,

daß während des ganzen Krieges wir hier auf dem Weißen Hirsch nur zweimal je eine Portion keimhaltiges Präparat bekommen haben, jedesmal so viel, daß es gerade für eine kleine Tasse Frühstücksgetränk gereicht hat. Die Behauptung, daß die Keime das Mehl weniger haltbar machen, ist schon aus dem Grunde hinfällig, weil das Mehl ja nie längere Zeit aufbewahrt werden konnte: die Not zwang zum sofortigen Verbrauch. Außerdem ist aber diese Behauptung nachweisbar falsch. Das ganze Verfahren ist ein Diebstahl an der Gesamtkraft des deutschen Volkes und geradezu ein Verbrechen gegen die wachsende Jugend gewesen.

Wenn möglich noch schwerwiegender war die zweite Maßnahme: das Blanchiéren der Gemüse vor dem Eintrocknen. Wir werden in einem späteren Kapitel ausführlich auf diesen Punkt zurückkommen müssen und wollen hier nur darauf hinweisen, daß selbst durch eine kurze, fünf Minuten dauernde Behandlung mit strömendem Dampf so viel unorganische Basen ausgelaugt werden, daß der Rückstand Säureüberschuß aufweist, und daß gleichzeitig die lebenswichtigen Komplettine fast vollständig ausgelaugt werden.

Chick (1237) und Dalyell (1238), um nicht den Deutschen Block (1282) zu nennen, machen auch darauf aufmerksam, daß nach ihren Untersuchungen über die deutsche Kriegsernährung die schlimmsten Mängel derselben gerade in der Knappheit an A, B und C gelegen haben. Und die englischen medizinischen und physiologischen Autoritäten (1055) sind sich darin einig, daß die Hauptursache hierzu eben in dem Abbrühen zu erblicken ist. Dementsprechend können die genannten Autoren eine Reihe drastischer Fälle anführen, wo schon die Zugabe von etwas Möhrensaft oder rohem Spinat, bisweilen auch von Butter oder Lebertran sofortige Besserung selbst der schwersten Fälle bei Kindern herbeiführte.

Gewiß gibt es auch unter den deutschen Medizinern vernünftige Ärzte, die dies schon längst begriffen und in die Praxis umgesetzt haben: vor allem möchte ich an die Arbeiten von Erich Müller und seinen Mitarbeitern sowie Aron erinnern, die auch mit den knappsten Mitteln in dem ihnen anvertrauten Kreise Größtes geleistet haben. Und auch Block hat gezeigt, wie die Zufuhr frischer Gemüsesäfte bei laktovegetabiler Diät auch in schweren Fällen von kindlicher Unterernährung von bestem Erfolg ist.

Da diese Bestätigungen meiner Ansichten, die teilweise auch schon von Lahmann verfochten worden sind, jetzt als etwas Neues aus dem Auslande ausposaunt werden, steht vielleicht zu hoffen, daß man endlich auch hier in Deutschland mit dem alten Schlendrian brechen und daß endlich frische Luft in die Ernährungsphysiologie auch hier hereinwehen wird.

## Anhang: Sprue.

### a) Klinisches Bild.

Unter den Europäern in den Tropen, besonders in Ostindien und auf den Sundainseln, finden wir überaus häufig eine sonderbare Erkrankung, über deren Klassifikation man vollständig im Dunkeln tappt: die Sprue oder Spruw. Die Krankheit beginnt (wir folgen bei dieser Schilderung hauptsächlich der Darlegung in Brugsch und Kraus, Handbuch der allgemeinen Therapie, Abschnitt Tropenkrankheiten) mit leichten Magen-Darmstörungen, die nichts Charakteristisches aufweisen und die kommen und gehen. Dann und wann zeigen sich auch vereinzelt isolierte Entzündungsherde auf der Zunge, die jedoch wieder ganz verschwinden. Im Laufe der Jahre wiederholen sich die Anfälle immer häufiger, und die Entzündungserscheinungen der Zunge werden immer schwerer und heilen immer langsamer aus. Bei der voll ausgebildeten Krankheit breiten sich die Entzündungen auf der Zunge allmählich aus und die einzelnen Herde fließen zusammen. Das Zungenepithel verschwindet und auf den entzündeten Flächen entstehen ganz kleine, kaum wahrnehmbare Eiterbläschen oder äußerst empfindliche kleine umschriebene Geschwüre. Allmählich wird mehr und mehr von der Zungenoberfläche vom Epithel entblößt, die Schleimhaut wird trocken und rissig, der Papillarkörper verschwindet allmählich und wird durch bindegewebartige Wucherungen ersetzt. Die gesamte Zungenmuskulatur atrophiert und die Zunge wird auffallend klein, tiefdurchfurcht und dünn. Auch Zahnfleisch und Mundschleimhaut können von den Entzündungen in Mitleidenschaft gezogen werden und Speichelfluß und die Absonderung eines zähen Schleimes oder umgekehrt Trockenheit vermehren die Beschwerden. Der Geschmack wird zerstört, der Speichel nimmt saure Reaktion an, wobei der Rhodangehalt vollkommen verschwinden kann.

Gleichen Schritt mit den Entzündungen der Zunge halten Entzündungen des gesamten oberen Verdauungstraktus. Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Hinuntergleiten der Bissen, Völle, Aufstoßen, Sodbrennen und Blähungen, seltener Erbrechen sind davon die natürlichen Folgen. Während der Appetit im Anfang manchmal gesteigert sein kann, wird er später stark herabgesetzt und es besteht dann völliger Salzsäuremangel im Magensaft. Häufig stellt ein brennender Durst sich ein; der Unterleib ist ohne Spannung aufgetrieben und teigig weich. Kollern und Gurren in den Därmen sowie starke Beschleunigung der Darmpassage kennzeichnet die starken Gärungsvorgänge im Verdauungstraktus. Dabei treten Leibschmerzen nur bei akuten Schädigungen auf, fehlen sonst aber völlig.

Die morgens entleerten Stühle, deren Zahl allmählich bis zehn und noch mehr steigen kann, die aber bisweilen auch wieder aussetzen, sind gewöhnlich

breiig flüssig und schaumig, von gelblich weißlicher bis grauer oder grünlicher Färbung, ohne daß irgendwie Ikterus bestände. Die Reaktion der Stühle ist sauer; der Fettgehalt ist vergrößert, aber Schleim und Blut fehlen vollkommen.

Die Leber wird schon frühzeitig verkleinert, was jedoch auch als eine natürliche Folge der allgemeinen Atrophie aufgefaßt werden kann. Respiration, Zirkulation und Harnsystem zeigen nichts Auffälliges. Im Urin können zeitweise vermehrte Gallenfarbstoffe und beim Aussetzen der Stühle Indigo auftreten.

Es besteht hochgradige Abmagerung, das Fett schwindet fast vollständig, die Haut wird welk und runzelig, und schließlich tritt der Tod bei fast mumienartiger Kachexie ein.

### b) Pathologisch-anatomisches Bild.

Das Blutbild ist im allgemeinen normal, nur in den schwereren Fällen bildet sich entsprechend der Unterernährung schließlich hochgradige Anämie aus, wobei das Hämoglobin bis auf 40% oder darunter sinken kann. In den schwersten Fällen entsteht auch dann und wann ein der perniziösen Anämie analoges Blutbild. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Blutbild auf eine chronische Intoxikation und aplastische Hemmung der Blutbildung deutet.

Die pathologische Anatomie gibt keine ätiologische Erklärung, sondern zeigt nur die Folgen der abnormen Gärungen im Darm. Im Ileum ist der Darm schlaff gedehnt, durch Atrophie fast zottenlos und kann papierdünn und durchscheinend sein, wenn nicht ein infiltratives Ödem die Wandungen verdickt. Zahlreiche punktförmige Ekchymosen, größere Hämorrhagien sowie gallige Verfärbung geben dem Darm ein äußerst auffälliges buntscheckiges Aussehen. Ösophagus und Magen sind stets angegriffen, oft verdickt, entzündlich infiltriert oder sklerosiert. Die Schleimhaut ist gerunzelt, verdickt, stellenweise atrophisch und zeigt häufig Hämorrhagien. Die Mesenterialdrüsen sind vergrößert, stark pigmentiert oder umgekehrt atrophisch und fibrös verödet. Durch die Darmreizung kann auch das Bauchfell gereizt werden: es stellt sich lokale Peritonitis ein, die nachträglich zu Verklebungen führen kann. Das Knochenmark ist wenig verändert, teilweise aber äußerst fettarm. Im übrigen sind alle Organe von der allgemeinen Atrophie stark in Mitleidenschaft gezogen.

### c) Prognose.

Die Prognose ist zweifelhaft und in vorgeschrittenen Fällen nicht günstig. Das schlimmste ist, daß die Heilung überaus lange Zeit erfordert und daß sowohl während dieser wie auch nachträglich die größten Anforderungen an

Geduld, Ausdauer und Energie des an sich schon schwergeschwächten Patienten gestellt werden. Bei gewissenhafter Durchführung der Therapie kann die Prognose in leichteren Fällen, besonders bei frühzeitiger Behandlung, noch als gut bezeichnet werden, aber nur bei sehr vorsichtigen Kranken können Rezidive vermieden werden.

### d) Therapie.

Bettruhe ist nur bei schwereren Fällen nötig. In der Hauptsache muß man zunächst einen besseren Ernährungsstand herbeizuführen versuchen, indem man die Gärung durch Entziehen der Kohlenhydrate und die Fäulnis durch Beschränkung der Eiweißzufuhr verhindert und damit eine verbesserte Ausnutzung und Resorption herbeiführt. Fett wird sehr schlecht vertragen, Milchdiät noch am besten, wobei die Milch frisch, ungekocht und nicht zu fett sein muß. Am besten wird man gewöhnlich die Milch mit Vichywasser verdünnen; wird sie trotzdem nicht vertragen, wird man sie stärker durch Emser Wasser usw. alkalisieren. Ganz überraschend sind oft die Resultate von der Darreichung frischer roher Früchte, besonders Erdbeeren, aber auch Blaubeeren und Stachelbeeren. Symptomatisch versucht man eine Eindickung der Fäzes z. B. durch Bolus herbeizuführen. Später vergrößert man ganz allmählich und vorsichtig den Eiweißgehalt der Nahrung. Kartoffeln werden gut vertragen, aber wenn die Tropenärzte behaupten, daß Gemüse nicht vertragen werden und häufig jahrelang vermieden werden müssen, liegt wohl derselbe Fehler vor, den wir auch sonst in der jetzt Gott sei Dank veralteten Behandlung von Magen- und Darmkrankheiten ganz allgemein vorfinden. Von größter Bedeutung ist aber, daß der Patient auf das allersorgfältigste alle stark gewürzten, schweren oder fetten Speisen noch viele Jahre sorgfältig vermeidet; eine einzige Unvorsichtigkeit in dieser Hinsicht kann den ganzen Kurerfolg vernichten.

### e) Ätiologie.

Wie schon eingangs betont wurde, tappt die Medizin hinsichtlich der Ätiologie dieser Krankheit bisher vollkommen im Dunkeln. Es ist deshalb gewagt, wenn ich als Nichtmediziner hierüber einige Vermutungen äußern möchte; aber ich meine, daß man mit Kenntnis der Ernährungsweise der Europäer ganz besonders in Indien und der modernen Anschauungen über die Ernährung doch vielleicht imstande sein könnte, einige Winke zu geben. Zunächst muß man sich ins Gedächtnis rufen, daß das Leben der Europäer in Indien so ziemlich das Unnatürlichste darstellt, was der Mensch überhaupt auf dem Ernährungsgebiete bisher geleistet hat. Die englische Vorliebe für Fleisch in der Küche ist mit hinübergenommen und mit der Vorliebe der Eingeborenen für unerhört scharf gewürzten Reis vermählt worden. Der

dadurch entstehende brennende Durst wird durch ungeheure Mengen eisgekühlter und gewöhnlich gesüßter Getränke abwechselnd mit Tee und häufig großen Mengen Alkoholika zu löschen versucht.

Es ist selbstverständlich, daß durch diese Diät der gesamte Magen-Darmtraktus schwer geschädigt werden muß. Von einem anderen Lande, wo ebenfalls die eisgekühlten Getränke sehr beliebt sind, aus Nordamerika, wissen wir, wie verheerend diese Getränke auf den Gesundheitszustand einwirken und wie sich daraus zunächst akute Störungen, später chronische Krankheiten oft schwerster Art entwickeln können. Auf diese schon gereizte Schleimhaut wirkt nun das scharfe Currygewürz, gewöhnlich im Verein mit Pfeifenrauch und Alkohol; wie soll denn eigentlich die Schleimhaut beschaffen sein, die dann nicht mit schlimmen Entzündungen antworten würde. Außerdem wissen wir ja, daß Magenstörungen überaus häufig auf den Zustand der Schleimhäute im Munde zurückwirken und geschwollene oder entzündete Schleimhäute, aphthenähnliche Erscheinungen oder schmerzhafte Pickel verursachen können.

Eigentlich müßte man sich wundern, daß auf einer derart mißhandelten Zunge Krebs nicht häufiger erscheint. Dies hängt vielleicht mit der Tatsache zusammen, die wir oben schon erwähnt haben, wonach die malignen Tumore zu ihrer Entwicklung eine reichliche Zufuhr von B nötig haben, das dabei so aufgebraucht wird, daß die Tumore selbst B-frei sind. Tatsächlich ist auch der europäische Tisch in Indien, wo Früchte fehlen, überaus arm an B und diese Armut kann auch vieles in den Krankheitserscheinungen sonst erklären. Zunächst die Leichtigkeit, womit die sonst so überaus widerstandsfähigen und regenerationsfähigen Schleimhäute des Mundes sich entzünden und schließlich atrophieren und dies gilt auch für die Schleimhäute des ganzen Magen-Darmtraktus. Durch den B-Mangel ist, das ist wohl zu bedenken, nicht nur die Widerstandsfähigkeit an sich herabgesetzt, sondern auch die Regenerationsfähigkeit schwer geschädigt; einmal entstehende Entzündungen gehen schwer zurück und entstehende Defekte können nur schwer ausheilen.

Mit Sicherheit spielt wohl auch der Säureüberschuß der Nahrung eine große Rolle, das geht schon aus dem Sauerwerden des Speichels hervor. Über den Anteil des Mineralstoffwechsels kann man jedoch nichts Bestimmtes äußern, solange keine eingehenden Untersuchungen hierüber vorliegen. Aber es ist doch höchst bezeichnend, daß zur Heilung eben Stoffe benutzt werden, die Basenüberschuß und Kalkreichtum zeigen, und ganz schlagend muß in dieser Hinsicht die Wirkung der Früchte sein, obgleich man doch alle Veranlassung hätte anzunehmen, daß diese den Darm (man denke an die Kerne und Schalen der erwähnten Früchte!) mindestens ebenso stark wie Gemüse reizen sollten.

Wenn die Gemüse nicht vertragen werden, kann dies zum Teil sicherlich durch die Reizwirkung erklärt werden. Wir haben aber viele Gemüse, die in

Ähnlichkeit mit Kartoffeln verhältnismäßig wenig darmreizende Kotbildner enthalten, wie junger zarter Spinat oder junge Karotten, weshalb es nicht recht erklärlich ist, daß die Kartoffeln gut, die Gemüse schlecht vertragen werden sollen. Dies um so mehr, da die Gemüse verhältnismäßig arm an Kohlenhydraten sind, die Kartoffeln dagegen überreich daran, und Kohlenhydratzufuhr in der Therapie dieser Krankheit sonst verpönt ist. Sollte der Grund vielleicht darin zu suchen sein, daß die meisten anderen Kohlenhydratträger Getreidearten sind, die starken Säureüberschuß aufweisen, während die Kartoffeln basenreich sind? Man wird um so mehr versucht dies anzunehmen, wenn man bedenkt, daß die Gemüse gewöhnlich in der sog. feineren Küche abgebrüht, d. h. ihres Basenüberschusses beraubt werden, und daß dies vielleicht die Hauptursache ist, weshalb die Gemüse überhaupt so schlecht vertragen werden.

Dies kann auch noch aus einer anderen Ursache hergeleitet werden: die Milch hat einen verhältnismäßig geringen Basenüberschuß und wirkt an sich, wenigstens im Anfang der Behandlung, offenbar nicht günstig, wenn sie nicht durch Zufuhr von Mineralwasser eine Stärkung ihres Basenbestandes erfährt: die angeführten Mineralwässer bestehen ja hauptsächlich aus Bikarbonaten.

Die günstige Wirkung der Früchte läßt sich vielleicht auch durch ihren Gehalt an C erklären, denn dieses Komplettin kommt ja in der Milch nur in sehr mäßigen Mengen vor. Andererseits aber deutet das Vorkommen der Hämorrhagien vielleicht gerade auf einen C-Mangel, und vielleicht würde eine genaue Untersuchung in dieser Richtung, besonders die Sektion der Verstorbenen, weitere Zeichen von verkapptem Skorbut liefern können. Immerhin soll diese Vermutung nur mit allem Vorbehalt ausgesprochen sein! Außerdem können aber auch die Früchte eine willkommene Verstärkung der Kaliumzufuhr bedeuten, denn der Kaliumgehalt der Milch scheint für den erwachsenen Menschen auf die Dauer zu gering zu sein. Eine Komplettierung der Kalkvorräte im Körper könnte dagegen durch die Milch in vollauf genügender Weise geschehen.

Für die allgemeine Atrophie muß man selbstverständlich in erster Reihe die infolge der Verdauungsstörungen ganz allgemein mangelhafte Ernährung verantwortlich machen. Bei mangelhafter Ernährung, die aber qualitativ genügend ist, findet wohl eine allgemeine Atrophie statt, aber diese Atrophie zeichnet sich von der bei den Mangelkrankheiten dadurch aus, daß die Drüsen immer noch funktionieren, während bei den Akomplettinosen ganz allgemein die Drüsenfunktionen sehr schnell geschädigt werden. Wir haben gesehen, daß dies ganz besonders bei Mangel an Vitaminen, B und D der Fall ist, und die schon frühzeitig auftretende Subazidität bei der Sprue deutet auch auf einen

Mangel der Nahrung in dieser Hinsicht. Auf Grund des Vorhergesagten können wir diesen Mangel näher bezeichnen: Vitamine und Antineuritikum D scheinen nicht zu fehlen, wohl aber B.

Es wäre nicht nur für die leidende Menschheit, sondern auch für die reine Wissenschaft von größtem Wert, wenn die Spruekrankheit ebenfalls einmal mittels der modernen Methoden der Ernährungsphysiologie gründlich studiert würde.

Kapitel V.

# Das fettlösliche Komplettin A.

## 1. Geschichte, Isolierung.

Schon im vorhergehenden Kapitel über die Bedingungen des Wachstums waren wir genötigt, auf einige Eigentümlichkeiten des Komplettins A einzugehen, damit das Bild von diesen Bedingungen vollständig wurde. Der Einfluß des Komplettins A auf den tierischen Organismus beschränkt sich aber nicht auf eine Begünstigung des Wachstums, sondern zeigt sich auch sonst in so mannigfacher Weise, daß wir diesem Komplettin einen Abschnitt für sich widmen müssen.

Den Ausgangspunkt für die Forschungen über das fettlösliche Komplettin können wir in einer Arbeit von dem Gießener Gelehrten Wilhelm Stepp (93) aus dem Jahre 1909 suchen. Er machte die Beobachtung, daß eine mit Äther, dann mit Alkohol extrahierte Nahrung, die vor dem Extrahieren allen Ansprüchen genügte, nachher das Wachstum und das Leben von Mäusen nicht unterhalten konnte. Die Zugabe des Ätherextraktes war wirkungslos, ebenso die des Alkoholextraktes, wenn die Extraktion heiß vorgenommen worden war. Dagegen wurde die Nahrung wieder komplett, wenn man das kalt gewonnene Alkoholextrakt wiederder Nahrung hinzufügte.

Diese Mitteilung scheint aber übersehen worden zu sein, denn sonst hätte sie wohl sofort nähere Untersuchungen veranlaßt. Auch eine zweite Mitteilung von Stepp (234) aus dem Jahre 1912 blieb vorläufig ohne jede Beachtung. In dieser wird gezeigt, daß die wirksamen Substanzen nicht ganz hitzebeständig sind: durch ein zweitägiges Kochen ihrer Lösung oder der Nahrung selbst in Alkohol oder durch längeres Kochen der Nahrung mit Wasser werden die wirksamen Substanzen, die der Verfasser damals noch als Lipoide betrachtet, vollständig zerstört. Der Zusatz von kalt gewonnenen Alkoholextrakten macht eine derartig denaturierte Nahrung wieder genügend; offenbar kann der Organismus der Mäuse diese Substanzen nicht synthetisieren, und Stepp zieht daraus den Schluß, daß die Lipoide lebensnotwendig sein müssen. Der Verfasser komplettiert seine Angaben zwei Jahre später (396) dahin, daß die denaturierte Nahrung nicht durch Zugabe reiner Fette ergänzt werden kann. Aber auch die Zugabe der verschiedensten Lipoidkombinationen war

wirkungslos. Ein Alkohol-Ätherextrakt aus Eigelb zeigte sich jedoch sehr wirksam, weshalb Verfasser immer noch an eine Kombination von Vitaminen mit gewissen Lipoiden als das Wirksame betrachtet. Diese Anschauung wurde weiter bestärkt, als der Verfasser (526) nachweisen konnte, daß die Denaturierung weniger durch die Ätherextraktion als vielmehr fast ausschließlich durch die Alkoholextraktion geschah und daß die denaturierte Nahrung durch das Azetonextrakt, aber noch viel besser durch das darauffolgende Alkoholextrakt aus Eigelb ergänzt werden konnte. In gewissen Fällen war das Azetonextrakt überhaupt unwirksam, während das Alkoholextrakt noch günstig wirkte. Sowohl Vitamine allein als die versuchten Lipoidkombinationen waren unwirksam, eine Kombination von Vitaminen und Gehirnlipoiden war dagegen in einigen Fällen wirksam.

Richtige Fahrt bekam diese Forschung erst, als Hopkins und Neville (267) 1913 die Beobachtung machten, daß die von Osborne und Mendel angegebene künstliche Nahrungsmischung Mäuse nur begrenzte Zeit erhalten konnte, daß aber schon der Zusatz von 2 ccm frischer Milch, wodurch die ganze Trockensubstanz der Nahrung nur um 4% erhöht wurde, die Nahrung für Mäuse vollständig ausreichend machte. Diese Beobachtung wurde sofort von Osborne und Mendel (295) bestätigt: man kann wohl die Ratten lange Zeit mit dem ursprünglichen künstlichen Nahrungsgemisch erhalten, sogar zur Gewichtszunahme und einem geringen Wachstum bringen, schließlich hört jedoch das Wachstum auf, die Tiere nehmen an Gewicht ab und gehen zugrunde. Legt man jetzt in diesem kritischen Zeitpunkt etwas Milch oder Butter der Versuchsnahrung zu, erholen sich die Tiere sehr rasch und entwickeln sich dann normal weiter.

Kurz darauf (305) wird diese Mitteilung dahin erweitert, daß fettfreie Milch ebenso wie die in dem Wasser der Butter enthaltenen Salze ganz unwirksam sind, daß man aber in dem durch Schmelzen und Zentrifugieren erhaltenen reinen, von Stickstoff und Phosphor vollständig freien Butterfett ein hochwirksames Mittel zur Beförderung des Wachstums hat, das dem Speck oder Schweineschmalz weit überlegen ist. Diese Mitteilung wurde sofort von McCollum und Davis (386) bestätigt, und Osborne und Mendel (350) konnten die wirksamen Substanzen auch im Eigelbfett und Lebertran, nicht aber in Mandelöl nachweisen.

Diesen Mitteilungen stand dann eine Angabe von Dezani (389) entgegen. Der italienische Forscher konnte das Leben seiner Versuchstiere unbeschränkt bei einer lipoidfreien Kost erhalten; wenn nur die Kost hinreichend abwechslungsreich war, und er macht den Versuchen von Stepp den Vorwurf, daß die von ihm verwendete Versuchsnahrung durch ihre Einseitigkeit schließlich zum Verlust des Appetits geführt hätte. Heute wissen wir, daß die Schluß-

folgerungen von Dezani insofern irrtümlich waren, daß seine Versuchsnahrung wohl lipoidfrei, aber durchaus nicht frei von Komplettin A war. Fast gleichzeitig mit dem Italiener kamen nämlich von ganz verschiedenen Seiten zwei Bestätigungen der von Stepp gefundenen Tatsachen. Kawashina (427) und fast gleichlautend mit ihm McArthur und Luckett (419) können wohl bestätigen, daß die verschiedenen Lezithine, andere Lipoide, Cholesterine und Fette für das Leben der Mäuse (bei genügender Eiweißzufuhr! Berg) nicht notwendig seien, daß aber andererseits eine aus Kasein, Stärke, Laktose, Speck und Milchsalzen bestehende Nahrung das Leben der Mäuse nicht erhalten kann, durch Zugabe einer im Eigelb vorhandenen, im Äther und Alkohol löslichen Substanz dagegen vollkommen genügend wurde.

Eine Untersuchung von Funk und McAllum (374) zeigte dann, daß die lebenerhaltende Substanz auch nicht mit dem Butterfett identisch sein konnte, denn die Zulage von vollkommen gereinigtem hocherhitztem Butterfett zu einer in anderer Hinsicht vollkommen genügenden Nahrung vermochte diese nicht zu komplettieren, während dies durch das Alkoholextrakt aus der ursprünglichen Butter ausgezeichnet gelingt. Halliburton (738) sieht deshalb die lebenswichtige Bedeutung der Fette gerade durch ihren Gehalt an diesem Wachstumskomplettin begründet.

Eine ganze Reihe Untersuchungen hatten aber, wie wir schon oben gesehen haben, vorher schon gezeigt, daß auch noch ein anderer Faktor zur Unterhaltung des Lebens und des Wachstums notwendig sei, das wasserlösliche Komplettin B. Da dies in Fetten wenig oder gar nicht vorhanden ist, lag es nahe, daß man die grünen Gemüse usw. ausschließlich als Lieferanten von B, die Anwesenheit von A dagegen nur in Fetten annahm. Dadurch resultierten häufig genug Verwechslungen der beiden (z. B. 714). Bald genug fand man jedoch, daß gewisse Nahrungsmittel, die sicher reich an B waren, nur mit Zulage von A das Wachstum unterhalten konnten, während andere, wie z. B. grüne Blätter, trotz ihrer Fettfreiheit doch keiner Zulage von A bedürfen (1135).

Eine große Anzahl Untersuchungen haben sich dann mit dieser Frage beschäftigt (453, 454, 874, 884, 1045) und einwandfrei entschieden, daß zum Erhalten des Körpergewichts wie zur Erzielung eines normalen Wachstums sowohl A als B notwendig sind. Besonders durch die oben ausführlich erwähnte Arbeit von McCollum und Simmonds (661, vgl. 664) wurde dies zweifelsfrei erwiesen und gleichzeitig gezeigt, daß auch die beiden Wachstumskomplettine dem Minimumgesetz unterworfen sind.

### 2. Vorkommen.

Zuerst wurde das Vorkommen von A in der Milch konstatiert und ist dort durch viele Untersuchungen (225, 267, 295, 305, 386, 781, 1119) immer wieder

bestätigt worden. Beim Ausfällen des Milchfettes geht A zum größten Teil in dieses über (295, 305, 350, 386, 424, 781, 1146) und wird dort vorzugsweise in den flüssigen Anteilen, in dem sog. Butteröl gespeichert (305, 424, 477), aber auch in der Magermilch sind noch erhebliche Mengen A vorhanden und gehen aus dieser beim Ausfällen des Käsestoffs in das Kasein über. Sowohl das technische Kasein wie auch Käse (714) enthalten deshalb stets A, dessen Menge zwar gering ist, aber bei Versuchen mit A-freier Nahrung durchaus nicht vernachlässigt werden darf. Sehr reich an A ist auch das erste Nahrungsmittel des wachsenden Vogelembryos, das Eigelb, dessen Fett A in konzentrierter Form enthält (350, 526, 781, 1119, 1146). Im normalen Körperfett der Tiere, wie in dem Rindsfett (424, 618, 752) sind auch reichliche Mengen vorhanden, die sich wie bei der Butter in den leichtschmelzenden Anteilen des Fettes, in dem sog. Oleomargarin oder Oleoöl konzentrieren (424, 618, 752), während der davon abgepreßte Preßtalg genau wie die hochschmelzenden Anteile der Butter so gut wie frei von A sind (424). Daher ist auch tierische Margarine, die aus Oleomargarine hergestellt ist, verhältnismäßig reich an A (618, 1329).

Im Gegensatz zum normalen Körperfett ist das Depotfett der Tiere sehr arm an A (752, 1223), und infolgedessen ist auch das Schweineschmalz äußerst arm daran (305, 374, 386, 424, 453, 454, 781, 1327), wenn es auch nicht, wie anfangs angenommen wurde, vollkommen A-frei ist (1146, 1326).

Wie bei den Säugetieren ist auch das Fett von Fischen reich an A, weshalb die Fischöle im allgemeinen sehr A-reich sind (690).

Von den tierischen Organen enthalten Pankreas, Thymus und Nebennieren nur sehr unbedeutende Mengen (922), während die Nieren und noch mehr das Herz (436), vor allem aber die Leber sehr reich daran sind. Deshalb ist das ausgepreßte Öl aus Schweineleber in seiner wachstumsanregenden Eigenschaft der Butter gleichgestellt (702), und Lebertran wurde schon frühzeitig als eins der A-reichsten Fette überhaupt erkannt (350, 374, 634, 781, 1146).

Im Gegensatz zu den Vogeleiern enthalten die Samen der Pflanzen im allgemeinen zu wenig A, um ein normales Wachstum unterhalten zu können. Insbesondere ist dies bekannt geworden von Hafer (625, 714), Weizen (436, 515, 682, 714), Gerste (740), Roggen (714) und Mais (436, 578, 658, 682, 714). Eine Ausnahme soll nach Steenbock, Boutwell, Groß und Sell (1027) der gelbe Mais machen, von dem 88% in der Nahrung zur Erhaltung des Wachstums bei jungen Ratten eben genügte. Allerdings fanden McCollum und seine Mitarbeiter (578) den A-Gehalt auch des gelben Maises für das wachsende Schwein ungenügend, doch konnte normales Wachstum erzielt werden, wenn zu dem Mais noch ein alkoholisches Extrakt aus demselben Mais hinzugefügt, also der A-Gehalt etwas erhöht wurde. Sonst scheinen die Zerealien durchaus ungenügend zu sein (490, 682), wobei die Keimlinge zwar bedeutend reicher

als Endosperm und Kleie (436, 490), aber doch durchaus ungenügend sind (507). Die Bohnen sind sehr arm an A (636, 658), ebenso die Sojabohne (659, 665) und die Erdnüsse (681, 1169), doch soll es gewisse Hülsenfrüchte geben, die immerhin einigermaßen genügende Mengen enthalten (645). Die fettreichen Brasil-, Butter-, Barcelona- und Walnüsse, sowie Mandeln enthalten alle zu wenig A, und dasselbe ist auch der Fall mit Mandelöl (350), Olivenöl (781), Nußöl (752) und Kokosöl (752), und auch die Kokosnußpreßkuchen können das Wachstum nicht unterhalten (872). Die Baumwollsamen sind zu arm an A (524, 714), infolgedessen auch das Baumwollsamenöl (648, 1146). Da Baumwollsamenöl und Kokosnußöl die Hauptgrundlagen bei der Herstellung der vegetabilischen Margarine bilden, sind auch diese zu arm an A, um ein genügendes Wachstum erhalten zu können (618). Im Gegensatz zu den genannten Samen sollen Flachs, Hirse und Hanf (682) verhältnismäßig reich an A sein, wenn die Menge auch nicht ganz genügt (714, 812).

Die Früchte scheinen im allgemeinen ebenfalls sehr arm an fettlöslichem Wachstumskomplettin zu sein, und insbesondere wird der Gehalt in Bananen (775), Apfelsinen (1168), Limonen und Grapefruit (1147) als ungenügend bezeichnet.

Auch in bezug auf den Gehalt an A stehen die Samen in einem Gegensatz zu den Blättern, die ganz allgemein ziemlich reich an A sind (714, 1119, 1194). So werden Alfalfa (490), Weißkraut (490, 831) und noch mehr Grünkohl (806), Spinat, Klee und Lieschgras (831) als sehr reich bezeichnet. Quantitative Angaben finden wir bei Steenbock, Groß und Sell (1053), wonach 5% Alfalfa, Klee, Spinat und Artischockenblätter oder 10% bleicher Salat in der Nahrung zum normalen Wachstum und Vermehrung von Ratten genügen, während von Weißkraut nicht einmal 15% hinreichen. Osborne und Mendel (1132) fanden Tomaten noch wirksamer als die gleiche Menge (0,1 g) Butterfett, während Klee, Alfalfa, Gras und Spinat gleich wirksam waren; getrocknetes Weißkraut war nicht ganz so wirksam.

Von unterirdischen Pflanzenteilen haben sich die Kartoffeln als ganz ungenügend gezeigt (777, 812, 981, 1132), während deren amerikanischer Konkurrent, die Batate, ebenso wirksam wie die hochwirksame Karotte war (981). Die gelben Rüben sind immer noch reicher als Weißkraut (1150), während die weißgefärbten weißen Rüben, Mangold, Zuckerrüben, Aronwurzel, Pastinaken sowie die rote Beete ganz ungenügend waren (981).

### 3. Komplettin A und Lipochrom.

Wie man sieht, geht der Gehalt an A trotz der Fettlöslichkeit der Substanz durchaus nicht parallel mit dem Fettgehalt der Nahrungsmittel (490). Dagegen glaubte man schon frühzeitig einen Zusammenhang zwischen dem A-

Gehalt und dem Gehalt an Lipochromen gefunden zu haben, da die lipochromreichen Nahrungs- oder Futtermittel auch die A-reichsten waren (1027). Die am stärksten gefärbte Wurzel, die Mohrrübe, enthält unbestreitbar am meisten sowohl A als Lipochrom (784, 981, 1027). Die genauen Untersuchungen von Rosenheim und Drummond (1136) haben jedoch gezeigt, daß der Gehalt an diesen beiden Stoffklassen zwar häufig, aber durchaus nicht immer miteinander parallel geht;

| Nahrungsmittel: | Gehalt an Lipochrom: | Gehalt an A: |
|---|---|---|
| Milchfett | +++ | +++ |
| Eidotter | +++ | +++ |
| Lebertran | +++ | +++ |
| Waltran | ++ | ++ |
| Rinderfett | ++ | ++ |
| Nierenfett | ++ | ++ |
| Maiskorn | + | + |
| Weizenkeime | + | + |
| Kohl | ++ | ++ |
| Spinat | ++ | ++ |
| Gelbe Rüben | ++ | + |
| Hühnerfett | ++ | ++ |
| Leber | ++ | ++ |
| Hering | ++ | ++ |
| Baumwollsamenöl | ++ | — |
| Dorsch | — | — |
| Speck | — | — |
| Kokosnußöl | — | — |
| Gehärtete Fette | — | — |

Das Härten der Fette scheint das Wachstumskomplettin A zu zerstören, und ebenso bleibt es beim Extrahieren von Fett durch Benzin oder Äther größtenteils im Ausgangsmaterial zurück (1140).

Auch hier wie bei dem wasserlöslichen B ist aber der Gehalt der Naturprodukte an A durchaus nicht konstant. Insbesondere ist dies für die Milch und die Butter von Steenbock, Boutwell und Kent (752) nachgewiesen worden. Als Ursache nehmen diese Verfasser vor allem verschiedene Futtermittel an, aber auch bei ein und demselben Futtermittel kann der Gehalt schwanken. Wie beim wasserlöslichen B muß man wohl auch hier deshalb einen Einfluß der Jahreszeiten auf den A-Gehalt der natürlichen Futtermittel

annehmen, aber daneben kommt für die getrockneten Futtermittel, wie wir gleich sehen werden, die Abnahme an A mit der Länge der Aufbewahrung als maßgebender Faktor in Betracht.

### 4. Verhältnis zu den anderen Komplettinen.

In der Schilderung der Eigenschaften des Komplettins A finden wir mehrfach Widersprüche, die die Vermutung nahelegen könnten, es würde sich bei verschiedenen Substanzen um ganz verschiedene Stoffe handeln. Bei einiger Aufmerksamkeit aber wird man bald genug feststellen können, daß diese Widersprüche zum größten Teil aus dem Umfang der Erforschung dieses Komplettins stammen, und daß sie offenbar auf Verwechslung, gewöhnlich mit Komplettin B, beruhen. Man neigte anfangs dazu, A als ein Lipoid anzusehen, und wir haben oben gesehen, wie Stepp zunächst auch dieser Meinung gewesen ist (526). Der von Osborne und Mendel geführte Nachweis (305, vgl. 305, 714, 875, 1308), daß die Substanz entweder absolut frei von Stickstoff und Phosphor sein müßte oder, wenn diese beiden Stoffe tatsächlich in dem Aufbau des A eingehen, in Mengen von einer Größenordnung wirksam sein müßte, die in ihrer Kleinheit alles bis jetzt Dagewesene weit hinter sich ließ, zeigte jedoch unzweifelhaft, daß man nicht mit einem Lipoid zu tun hatte. Von anderen in den Fetten vorkommenden Stoffen kamen, seitdem durch verschiedene Untersuchungen (781, 875, 876) unzweifelhaft sichergestellt war, daß A weder Glyzerin, noch eine gesättigte oder ungesättigte Fettsäure, noch ein unzersetztes Fett sein kann, nur noch die verschiedenen Sterine als mögliche Träger der A-Wirkung in Frage. Im vorhergehenden Kapitel haben wir aber schon gezeigt, daß die Sterine eher eine entgegengesetzte Wirkung ausübten: sie schädigen das Wachstum, ganz besonders, wenn sie im Überschuß zugeführt werden. Funk (375) glaubte anfangs in dem A ebenfalls eine Base erblicken zu müssen, die ähnlich den Vitaminen wirken würde, aber Stepp (517) hat ausführlich nachgewiesen, daß A zunächst stickstoffrei ist, dann auch in ganz anderer Weise wirkt, und diese Angaben werden dann von Funk und McAllum (464) durchaus bestätigt. Daß A trotz seiner Vergesellschaftung mit Lipochromen doch kein Lipochrom ist, haben wir schon oben durch die Untersuchungen von Rosenheim und Drummond (1136) gesehen, und diese Tatsache ist dann weiter durch eine größere Anzahl Untersuchungen erhärtet worden (875, 959, 960, 961, 1170, 1313). Es blieb noch nachzuweisen, daß A und B verschieden wären, und dieser Nachweis ergibt sich ohne weiteres von selbst, da wir Substanzen kennen, die fast nur A (wie Butteröl) oder nur B (die weißen Rübenarten, Kartoffeln) enthalten, außerdem aber auch durch die weiteren Tatsachen, daß A ohne B oder B ohne A eine Nahrung nicht komplett machen kann, sowie daß die Wirkungen der beiden zum Teil sehr verschieden

sind (A verhütet und heilt Xerophthalmien und Osteomalazien, B nicht). Endlich wäre noch die Möglichkeit einer Identität mit dem Antiskorbutkomplettin C ins Auge zu fassen, aber abgesehen davon, daß die Wirkungen der beiden Komplettine ganz und gar verschieden sind, ist die Nichtidentität auch durch besondere Arbeiten von Givens und Cohen (754), Harden und Zilva (805) sowie Mellanby (1135) ausdrücklich nachgewiesen worden. Wir sind deshalb gezwungen, tatsächlich die Existenz eines besonderen, mit keiner anderen wachstumsfördernden oder lebenserhaltenden Substanz identischen Komplettins A anzunehmen. In Folgendem geben wir dann die Eigenschaften dieses Komplettins wieder, wobei wir möglichst alles ausscheiden, was etwa auf Verwechslungen oder Unreinheit der Präparate zurückgeführt werden könnte.

### 5. Eigenschaften des Komplettins A.

Schon Stepp (93) hatte auf die Löslichkeit des Komplettins in Alkohol aufmerksam gemacht, und diese ist dann von allen späteren Forschern bestätigt worden (z. B. 396, 419, 424, 427, 526, 714, 1142, 1150). Die Substanz ist nur wenig löslich in Wasser (714) und läßt sich mit Wasser nicht aus den Fetten herausspülen (875). Dagegen ist sie, wenn auch schwer, in den gewöhnlichen Fettlösungsmitteln Azeton (526), Benzol, Chloroform (1142) und Äther (419, 427, 526, 714, 1142) löslich, läßt sich aber mit diesen Mitteln nur unvollständig extrahieren. Wenn man jedoch A erst mittels Alkohol auszieht und dann das Extrakt möglichst verdampft, kann man dem Rückstande mit Äther das Komplettin vollständig entziehen. Damit ist eine gute Reinigungsmethode gegeben: man extrahiert z. B. grünes Gemüse nach dem Trocknen und Zerreiben mit Benzin oder Äther, um das Fett möglichst zu entfernen, zieht dann das Komplettin mit Alkohol heraus und nimmt es nach Verjagen des Alkohols in Äther auf, nach dessen Verdunsten es ziemlich rein zurückbleibt. Für Nahrungsversuche kann man es dann z. B. in Olivenöl lösen, das vorher in weiter unten zu erörternder Weise A-frei gemacht worden ist (nach Zilva 1150). Sonst scheint das Komplettin trotz des Namens „fettlöslich" nur sehr schwer in Fett löslich zu sein und kann durch pflanzliche Öle oder Schmalz nicht aus den vegetabilen Nahrungsmitteln extrahiert werden (714, 1142).

Funk und McAllum (374) isolierten das A anfangs nach denselben Methoden wie für die Vitaminisolierung gebräuchlich, d. h. durch Extraktion mit 0,5proz. Salzsäure, aber sie haben dabei offenbar nur ein durch A verunreinigtes Vitamin erhalten, was ja auch aus den anderen Angaben derselben Arbeit hervorgeht. Nach Drummond (875) ist das A dagegen in Salzsäure so gut wie vollkommen unlöslich. Die Nichtidentität des A mit Vitaminen, mit B und D und vor allem C geht am besten aus dem Verhalten gegen Alkali hervor. Während die anderen

Komplettine alle scheinbar mehr oder weniger empfindlich gegen Alkali sind, ist dies bei dem A nicht der Fall. Steenbock, Boutwell, Groß und Sell (1142) geben sogar an, daß man die Fette durch 6proz. alkoholische Kalilauge vollkommen verseifen kann, ohne daß das A dabei merkbar angegriffen wird, selbst wenn die Einwirkung über mehrere Tage ausgedehnt wird. Ganz ohne Verluste geht es aber nach Drummond (875) dabei nicht ab, die aber vielleicht auf Oxydationserscheinungen zurückgeführt werden können, siehe weiter unten! Durch Ausschütteln der Seifenlösung mit Äther und Verdunsten des Äthers wurde ein hochwirksamer Rückstand erhalten, der durch Lösen in einem Gemisch von Alkohol und Petroläther und Hinzufügen von Wasser bis zur Trennung der Schichten weiter gereinigt werden konnte: das A ging zusammen mit dem Karotin in die Petrolätherlösung, während die alkoholische Xanthophyllösung höchstens Spuren davon erhielt. Nach diesen Angaben erscheint eine Reindarstellung durchaus nicht unmöglich, und es wäre lebhaft zu wünschen, daß die Herren Physiologen in dieser Hinsicht die Hilfe eines tüchtigen Chemikers bekämen.

Auch im Punkte Hitzebeständigkeit weicht das Komplettin A erheblich von den bisher besprochenen, besonders auch von dem folgenden C ab. Die Hitzebeständigkeit, die z. B. von Osborne und Mendel (702) und Ramsden (714) betont wird, scheint jedoch in hohem Grade teils von den äußeren Umständen beim Erhitzen, teils auch von der Beschaffenheit des Substrates abhängig zu sein. So gibt Mendel (1223) an, daß A in dem Butteröl weniger hitzebeständig als in der Gesamtbutter sein soll: in dieser verträgt es langandauernde Behandlung mit Dampf (424, 1132), 15 Stunden Erhitzen auf 95° (1132) und sogar 4 Stunden auf 120° (1034), wird allerdings durch länger andauerndes hohes Erhitzen zerstört (396, 427). Steenbock, Boutwell und Kent (752) fanden aber, daß A beim Schütteln der Butter mit heißem Wasser während längerer Zeit stark beschädigt wird und sehen die Ursache hierzu eben in der Wirkung der Hitze. Stepp (234) gibt an, daß ein zweitägiges Kochen der wirksamen Lipoide oder der Nahrung selbst mit Alkohol oder ein noch längeres Kochen mit Wasser die Wirksamkeit vernichtet.

Nach Delf (806) verträgt das Wachstumskomplettin A in Grünkohl das Kochen, wird aber durch 1—2stündiges Erhitzen des getrockneten Kohles auf 100—120° etwas, durch zweistündiges Erhitzen auf 130° merklich geschädigt; im Gegensatz dazu soll A in Grünkohl nach Steenbock und seinen Mitarbeitern (1054) anstandslos ein dreistündiges Erhitzen im Autoklaven auf 15 Pfund Druck aushalten.

Die hierin enthaltenen Widersprüche werden wohl zum größten Teil dadurch erklärt, daß das Komplettin A scheinbar leicht oxydierbar sein muß. Nach Drummond (875) wird A beim Erhitzen in dünnen Schichten auf 100° schon

nach einer Stunde zerstört, während bei 37° mehrere Wochen dazu nötig sind, und in einer späteren Arbeit (mit Coward, 1324) wird direkt bestätigt, daß die Ursache in der Oxydation durch den Luftsauerstoff liegen muß. Dies geht auch deutlich aus den Angaben von Hopkins (1034) hervor, wonach ein vierstündiges Erhitzen von Butter auf 120° wirkungslos ist, während bei ebenso langem Erhitzen unter Durchleiten von Luft A vollkommen verschwindet, und Hopkins hat dann später diese leichte Oxydation durch eine große Anzahl Versuche erhärtet (1315). Nach Zilva (1325) bewirkt Ozon schon im Dunkeln in kurzer Zeit eine fast völlige Inaktivierung von A, und ultraviolettes Licht zerstört A im Lebertran sehr rasch in Gegenwart von Luft oder Ozon, ist dagegen in Kohlensäureatmosphäre ganz wirkungslos. Diese Empfindlichkeit gegen Licht überhaupt ist schon von Ramsden (714) viel früher konstatiert worden, aber dieser erkannte nicht den inneren Zusammenhang bei dieser Reaktion.

Wir können dann annehmen, daß bei Luftabschluß oder beim Erhitzen in kompakten Massen das Komplettin A selbst langdauernde Erwärmung auf 120° und darüber bei gewöhnlichem oder erhöhtem Druck wohl verträgt, daß aber der Luftzutritt, sei es durch Anwendung dünner Schichten, pulverförmiger Substanz, verdünnter Lösungen oder direktes Durchleiten von Luft bei steigender Temperatur das Komplettin sehr rasch zerstört. Dadurch wird es verständlich, daß die mitgerissenen Spuren von A in Laktalbumin (898) oder Kasein (1168) zerstört werden, falls diese Stoffe in dünnen Schichten längere Zeit auf 120° erhitzt werden, obgleich die Butter an sich beim Erhitzen größerer Mengen keine Zerstörung erkennen läßt.

Man wird dann auch verstehen, daß das Trocknen von Vegetabilien an sich unschädlich ist, besonders wenn es, wie üblich, bei niederer Temperatur vorgenommen wird (1132, 1312), daß das getrocknete Material bei Aufheben in Massen unter Luftverschluß ohne Schädigung des A-Gehaltes ist, daß aber die Aufbewahrung pulverförmiger Substanzen, womöglich in offenen Gefäßen, ziemlich rasch das Komplettin zerstört (807). Dadurch wird auch erklärt, daß Butter in größeren Stücken jahrelang ihre Wirksamkeit behält, daß aber das leichtflüssige Butteröl schon nach einjähriger Aufbewahrung seinen A-Gehalt verloren hat (477). Wenn also Delf und Skelton (807) aus diesem Grunde das Trocknen der Gemüse als eine unvorteilhafte Konservierungsmethode bezeichnen, dürfte dies nur zutreffen, wenn die Luft zu dem Trockengemüse Zutritt hat.

### 6. Physiologische Wirkungen des fettlöslichen Komplettins A.

Bei Mangel an A zeigen sich die Folgen wie bei B-Mangel zunächst im Stillstand des Wachstums bei jugendlichen Individuen, dann in rapiden Gewichts-

verlusten mit oft tödlicher Schwäche (821, 1133), Appetitlosigkeit, und noch stärker als bei B-Mangel in einer allgemeinen Hinfälligkeit und Verminderung der Resistenz gegen Infektion. Besonders diese letztere Eigenschaft des Komplettins A, die Widerstandskraft des Organismus gegen bakterielle Invasionen zu erhöhen, ist äußerst charakteristisch (876, 920, 1116). Aron (641) führt den Unterschied in der Widerstandsfähigkeit zwischen den resistenten Brustkindern und den gewöhnlich sehr hinfälligen, künstlich ernährten Säuglingen gerade auf den großen Gehalt der Muttermilch zurück. Derselbe Verfasser (1112) macht auch den A-Mangel und die dadurch verursachte allgemeine Schwächung der menschlichen Konstitution in den letzten Kriegsjahren für die außerordentliche Ausbreitung und pestartige Bösartigkeit der Grippe verantwortlich.

Dabei sind wie bei B-Mangel auch bei A-Mangel die serologischen Konstanten vollkommen normal (917), die Ursache der Widerstandsfähigkeit muß also direkt in einer Minderwertigkeit des Organismus bzw. der Zelle an sich gesucht werden. Wohl ist bei der Kriegsernährung ganz allgemein eine starke Abnahme des Hämoglobingehalts beobachtet worden, aber in dieser Nahrung fehlten oder mangelten so viele Faktoren, daß man schwerlich einen bestimmten dafür verantwortlich machen könnte. Stepp (884) fand aber bei A-frei ernährten Hunden, daß der Hämoglobingehalt des Blutes ganz beträchtlich absank, obgleich die Zahl der Erythrozyten sich ganz gleich blieb. Und Dalyell (1055) sah in einem Falle bei schwerer kindlicher Unterernährung in Wien den Hämoglobingehalt bei Zufuhr von A innerhalb 2½ Monaten von 38 auf 70% ansteigen.

Aber wie die Wirkungen von A und B hinsichtlich Wachstum und Körpergewicht ganz besonders sich beim Wachsenden bemerkbar machen, und zwar um so stärker, je stärker das Wachstum ist (459), so ist auch die Herabsetzung der Resistenz gegen Infektionen beim Erwachsenen geringer (389), obgleich sowohl hinsichtlich Körpergewicht und Allgemeinbefinden als auch in dieser Beziehung der Erwachsene die Zufuhr von A nötig hat (876).

### 7. A und Xerophthalmie bzw. Keratomalazie.

Diese Verminderung der Resistenz führt besonders in jugendlichem Alter zu einer Augenerkrankung, die geradezu als ein Charakteristikum für den A-Mangel gelten kann: die Xerophthalmie, die gewöhnlich sofort in Keratomalazie übergeht. Die Hornhaut ist vielleicht das am wenigsten von allen durchblutete lebende Gewebe, und es ist deshalb ganz natürlich, wenn sich eine wesentliche Änderung der Körpersäfte dort zuerst bemerkbar macht. Der A-Mangel führt allgemein zur Trockenheit der Haut, und dies zeigt sich ganz

besonders auch bei der Hornhaut. Der hierdurch gebildete krankhafte Zustand erleichtert dann das Ansiedeln allerlei Bakterien auf dem Auge, die schließlich zur Blindheit führen können. Dieses Auftreten von Xerophthalmie bei A-Mangel, das zuerst von Freise, Goldschmidt und Frank (459) bei Ratten bei alkoholextrahierter Nahrung beobachtet wurde und von Bulley (821), von Hopkins (1066), Nelson und Lamb (1143) bestätigt worden ist, hat seine primäre Ursache nicht in einer Augeninfektion, sondern eben in der Austrocknung des Auges durch den A-Mangel, wodurch erst der Boden für eine bakterielle Ansiedlung vorbereitet wird. Bulley hat wiederholt versucht, A-reich ernährte Ratten mit Material von keratomalakischen Augen zu infizieren, aber stets ohne Erfolg, und er gibt an, daß von 250 jugendlichen Ratten bei vollständiger Ernährung nur fünf an Xerophthalmie erkrankten, und zwar konnte in diesen Fällen eine hochgradige Unreinlichkeit der Tiere als Ursache der Infektion festgestellt werden. Bei A-frei ernährten Tieren dagegen erkrankten fast alle an Xerophthalmie oder Keratomalazie.

Als besonders Augenerkrankungen verursachende Nahrung wird eine einseitige Ernährung mit Kartoffeln (812), A-armen Nüssen (1169) und ganz allgemein Zerealien (682, 796), auch bei Zulage von Butter oder Magermilch oder Pflanzenmargarine (920) angegeben. Hirse und Hanf sollen nach McCollum und Simmonds (682) das Auftreten von Xerophthalmie verhüten, aber nach Auer (812) kommen doch Krankheitsfälle auch bei Hirse vor. Wir müssen dies wohl darauf zurückführen, daß der A-Gehalt in der Hirse im besten Falle nur knapp ist, und daß der Gehalt wie in allen Naturprodukten auch in der Hirse schwanken und damit auch einmal ungenügend werden kann. Ebenso liegen die Verhältnisse bei der Magermilch, je nach der stärkeren oder schwächeren Abrahmung: während nach Bloch (920, 1057) Buttermilch und Magermilch bei Kindern Keratomalazie verursachen kann, wirkt sie nach Freise, Goldschmidt und Frank (459) heilend.

Bei A-reicher Nahrung, z. B. bei Anwesenheit hinreichender Mengen von Butter, Sahne, Vollmilch oder Ei (920) oder von Lebertran (1057) tritt, wie gesagt, diese Augenerkrankung nur ausnahmsweise auf und ist dann wohl auf allgemeine Schwäche und nachlässige Körperpflege zurückzuführen. Vielleicht kann man derartiges exzeptionelles Auftreten auch auf Mängel in der Mineralstoffversorgung zurückführen, denn McCollum und Simmonds (682) machen ausdrücklich darauf aufmerksam, daß A sowohl das Auftreten der Krankheit verhindern als auch die bestehende Krankheit heilen kann, aber nur bei Anwesenheit genügender Mengen von Natron und Kalk in der Nahrung.

Bei bestehender Xerophthalmie oder Keratomalazie können sowohl A-reiche Extrakte (1243) als auch allen atürlichen A-reichen Nahrungsmittel, wie Butter

(682, 920, 1055), Sahne, Vollmilch, Ei (920) oder Lebertran (920, 1055) als Heilmittel benutzt werden, wie sie andererseits auch das Auftreten verhüten können (682, 714, 812, 821, 1243, 1312).

### 8. A und Osteomalazie.

Auch der Knorpel und das osteogene Gewebe zeichnen sich durch ihre Blutarmut aus und haben deshalb wie die Hornhaut am schwersten unter A-Mangel zu leiden (1055). Diese Veränderungen sind im Tierversuch weniger leicht zu verfolgen und die Angaben darüber sind demgemäß in der Literatur recht spärlich. Nach den Arbeiten von Mellanby aus den Jahren 1918/19 (1055) sollen junge Hunde bei A-armer aber sonst vollständiger Kost „rachitisch" werden, doch deuten die Schilderungen eher auf eine Rachitis tarda, die aber heutzutage als identisch mit Osteomalazie betrachtet werden muß. Nach Barnes und Hume (969) ist das Kennzeichen dieser Erkrankung die Rarefikation des osteoiden Gewebes, das bisweilen in der Nähe der Epiphysen bis auf Papierdicke verdünnt wird, während die spongiosen Gewebe mehr oder minder vollständig verschwinden können, aber dabei bleibt die chemische Zusammensetzung des Knochens doch die ursprüngliche. Im Gegensatz dazu ist das Charakteristische für die echte Rachitis die Aufweichung der Knochengewebe unter selektiver Herauslösung besonders der Kalksalze, so daß die Knochenasche bei Rachitis ein anormales Überwiegen der Magnesiumsalze aufweist.

Auch Weiser (347) hat bei ausschließlicher Ernährung von Schweinen mit Mais derartige „rachitisähnliche" Knochenerkrankungen gesehen, die von dem Verfasser auch als Zeichen von Rachitis gedeutet werden. Tatsächlich ist auch in den Knochen des Schädels, der Rippen und der Wirbelsäule bei den Maistieren eine geringe prozentuale Zunahme der Magnesiamenge zu konstatieren, die diese Meinung stützen könnte. In den Knochen der Extremitäten aber, die doch bei Rachitis am schwersten verändert werden, ist die prozentuale Magnesiamenge normal geblieben oder sogar unbedeutend gesunken, weshalb die Erkrankung mit Sicherheit als osteomalakisch und nicht als rachitisch gedeutet werden muß.

Scheunert, Schattke und Lötsch (181) erzählen von einer ähnlichen Erkrankung von Pferden, die mit einem abnorm zusammengesetzten Heu gefüttert wurden. Die Verfasser betrachten den ungewöhnlich niedrigen Gehalt an Kalk und Phosphor in dem Heu als Ursache, aber wir wissen, daß bei derartig anormal zusammengesetzten Vegetabilien auch der A-Gehalt zu niedrig werden kann. Neuerdings erzählt Scheunert (1088) von einem anderen Fall von Osteomalazie bei Pferden, die zehn Jahre lang in denselben Stallungen geherrscht hat. In diesem Falle war die Mineralstoffzusammensetzung des

Futters normal, höchstens das Trinkwasser sehr kalkarm, und der Verfasser gibt als Ursache der Erkrankung eine Infektion der Stallungen und des Trinkwassers durch einen Diplokokkus an, der bei den Pferden Verdauungsbeschwerden verursachte, die eine Veränderung der ganzen Darmflora und reichliche Bildung von Milchsäure im Darm zur Folge hatte. Diese beiden Fälle sind äußerst interessant in mehr als einer Hinsicht und wir werden gleich wieder darauf zurückkommen.

Als eine Stütze für die Anschauung von der Notwendigkeit des Komplettins A für einen normalen Stoffwechsel in den Knochen könnte man anführen, daß während der späteren Jahre des großen Krieges häufig, in den Großstädten bisweilen geradezu epidemisch, Osteomalacien oder Osteopathien auftraten. Als Ursache wird allgemein Mängel in der Kost angenommen, wobei gewöhnlich die Armut der Nahrung an Kalk und Phosphor (933, 965, 1031, 1078, 1290, 1306), häufig aber auch „Vitaminmangel" (933, 1078) angenommen wird. Für die letztere Annahme spricht einerseits die häufige Vergesellschaftung mit Störungen in den Drüsen mit innerer Sekretion (Verschwinden der Menstruation bei älteren, Nichtauftreten derselben bei geschlechtsreifen Frauen; Blencke 1078) und nervösen Symptomen, wie Tetanie und Spasmen (1078, 1165), andererseits die Heilbarkeit der Erscheinungen durch A-reiche Kost und besonders durch die Zufuhr von Lebertran (933, 1078) oder Phosphorlebertran (933, 965, 1306).

### 9. A und Rachitis.

Offenbar ist es das Auftreten derartiger Knochenerkrankungen bei A-armer Kost zusammen mit der spezifisch antirachitischen Wirkung des A-reichen Lebertrans, die zu der Anschauung geführt hat, Rachitis beruhe auf A-Mangel. Osborne und Mendel (350; Aron 781), die zuerst den A-Gehalt des Lebertrans entdeckt haben, äußerten gleich die Vermutung, daß die therapeutische Wirkung des Lebertrans bei rachitischen Erkrankungen eben auf diesem A-Gehalt beruhen sollte. Eine gewisse Stütze fand diese Vermutung, als man bei A-armer Ernährung rachitisähnliche Osteomalazien auftreten sah. Aber diese Hypothese hat bei den wirklichen Fachleuten niemals uneingeschränkte Anerkennung gefunden. Röhmann (471) betrachtet als hauptsächliche Ursache Kalkmangel in der Nahrung oder verminderte Kalkresorption seitens des Darmes, „möglicherweise" unterstützt durch eine Störung der die Knochenbildung beherrschenden Hormonsekretion. McCollum und Simmonds (691) sowie Dalyell (1238), die wohl dem A-Mangel einen gewissen Einfluß bei der Entstehung der Rachitis zuerkennen wollen, behandeln jedoch diesen Einfluß ziemlich als Nebensache und betonen gleichzeitig die Notwendigkeit anderer Fehler in der Ernährung, wie Mangel an B und C, an Kalksalzen und Phosphor, sowie den Einfluß der äußeren Lebensumstände und der Körperpflege ganz im allgemeinen.

Gegen den rachitischen Charakter der Knochenerkrankungen bei Hunden, die Mellanby bei seinen Versuchen auftreten sah (1055), spricht die Tatsache, daß er die Hunde durch Zulage von Butter oder Vollmilch wieder heilen konnte, während eine Zulage von Vollmilch ohne Lebertrangabe bei rachitischen Kindern umgekehrt die Krankheit zu verschlimmern pflegt.

Große Verwirrung brachte wenigstens anfangs auch in diese Sache immer wieder die Verwechslung von A und B in den Pflanzen (1135). Je weiter aber die Forschung auf diesem Gebiete fortschritt, desto mehr wurden Zweifel über die Richtigkeit dieser Auffassungen laut, und 1920 bezeichnet Mendel (1223) selbst es als zweifelhaft, ob A wirklich etwas mit der Entstehung oder Heilung von Rachitis zu tun habe, und dieselben Zweifel äußert auch der bekannte Kinderarzt Mackay (1328). Daß Lebertran sowohl prophylaktisch wie therapeutisch bei Rachitis eine spezifische Wirkung ausübt, ist altbekannt und unbestreitbar (1035, 1057, 1369 usw.), aber dabei sind wohl andere Faktoren wirksam, die wir noch gar nicht kennen und die wahrscheinlich keinen Zusammenhang mit dem A-Gehalt haben. Geradezu monströs berührt aber eine Mitteilung von Hamshire und Hawker (914), wonach Rachitis durch ein „vitaminreiches" Apothekerpräparat „University cream" geheilt werden soll: Rindertalg, Oliven- oder Erdnußöl, Kolonialsyrup, Benzoesäure und Carragheenabsud!

In England brachte 1920 die große allgemeine Aussprache über die Bedeutung der „Vitamine" für die klinische Medizin in der Medizinischen Gesellschaft endlich eine gewisse Klärung (1055). Während Hopkins den fettlöslichen Faktor zwar nicht als die alleinige Ursache, aber doch als ein sehr wichtiges ätiologisches Moment betrachtet und auch Heß die Entdeckung von Mellanby als sehr bedeutsam ansieht, betont andererseits Heß, daß noch eine Menge andere Faktoren organischer und unorganischer Natur in der Pathogenese dieser Erkrankung eine Rolle spielen. Manche Irrtümer sind auch dadurch entstanden, daß leichte Fälle von Skorbut und andere Krankheiten mit beginnender Rachitis verwechselt worden sind. Still verfocht die Notwendigkeit des fettlöslichen Komplettins, machte aber gleichzeitig die Mitteilung, daß Milch, die durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Erwärmen sterilisiert, also auch gleichzeitig A-frei gemacht worden sei, bei Kindern nicht Rachitis, sondern Skorbut hervorruft. Auch Mann betrachtet Rachitis als eine Folge mehrerer Ursachen, an deren Spitze aber Fettmangel in der Nahrung stände (und dabei werden die Säuglinge gerade bei Vollmilch rachitisch! Berg). Pritchard nimmt für die Entstehung der Rachitis das Zusammenwirken vieler Faktoren an, Mangel oder Überfluß an einem Nahrungsbestandteil, Mangel an frischer Luft oder an körperlicher Bewegung, chronische Infektionen, besonders in dem Magen-Darmtraktus, die alle zum selben Ziel

führen: vermehrten Kalkbedarf des Organismus, wodurch die Knorpel zu kurz kommen.

Dem Kenner der Verhältnisse müssen gar viele Widersprüche in diesen Anschauungen auffallen. Zunächst die wiederholt betonte Tatsache, daß bei menschlichen Säuglingen außerordentlich häufig Rachitis trotz großen A-Reichtums in der Nahrung auftritt. Dann eine zweite längst bekannte Tatsache: bei beginnender Rachitis ist auch der größte Kalkreichtum in der Nahrung ohne gleichzeitige Zufuhr von Lebertran wirkungslos. Und schließlich führt Lebertran auch bei fortgesetzter Kalkarmut in der Nahrung die Heilung von Rachitis herbei, wenn auch eine gleichzeitige Zufuhr von Kalksalzen, besonders von löslichem Trikalziumphosphat, den Heilungsvorgang wesentlich beschleunigt. Alle diese Verhältnisse werden in geradezu vorbildlicher Weise auseinandergesetzt, die klinischen und anatomisch-pathologischen Verhältnisse nach Gebühr gewürdigt und die ganze Sachlage meisterhaft klargelegt durch die Arbeiten von Herbst und Schloß, die von dem letzteren. leider viel zu früh während des Krieges hingerafften Forscher schließlich zu einem unübertrefflich klaren und übersichtlichen Bild über diese Erkrankung zusammengefaßt wurden. Danach ist die Rachitis eine konstitutionelle Erkrankung des osteogenen Gewebes, wodurch der Knochen wohl nicht am Wachstum verhindert wird, dagegen die Ablagerung der Kalksalze in den osteogenen Geweben durch mangelhafte Affinität dieser Gewebe gegenüber den Kalksalzen verhindert wird. Die spezifische Wirkung des Lebertrans besteht nun eben in einer Anregung dieser Affinität bis zur normalen Höhe oder darüber, wodurch das osteogene Gewebe befähigt wird, selbst geringe Kalkmengen mit größter Energie an sich zu ziehen.

Diese wirklich epochemachenden Arbeiten konnten, da sie zum großen Teil während des Krieges erschienen sind, den an sich ziemlich konservativen englischen Ärzten nicht genügend bekannt sein. Wenn dies für die englischen Ärzte eine Entschuldigung ist, so ist es unentschuldbar, daß in dem Vaterlande von Schloß und Herbst diese gediegenen Arbeiten fast unbekannt geblieben sind, und es ist bezeichnend für die deutsche Psyche, daß sie die besten deutschen Arbeiten achtlos der Vergessenheit anheimfallen läßt, kritiklos aber die Meinung des Auslandes annimmt. Es scheint leider, als ob die Leute recht haben würden, die behaupten, daß Deutschland in der Wissenschaft vorläufig seine Rolle ausgespielt hat und daß die Führung jetzt den Amerikanern in die Hände geglitten ist. Es ist dies eine traurige und vielleicht für das deutsche Volk die allerschlimmste Folge des Krieges!

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so ist es selbstverständlich, daß eine in irgendeiner Hinsicht ungenügende Ernährung auch für die Rachitis prädisponierend und unterstützend wirken muß. Andererseits hilft auch die größte

Zufuhr von A oder von Kalksalzen oder von beiden zusammen nichts, weder prophylaktisch noch therapeutisch, wenn nicht als A-Träger Lebertran, und zwar das rohe, nicht besonders gereinigte Präparat benutzt wird. Demnach muß das Zusammentreffen von großem A-Gehalt mit der antirachitischen Wirkung des Lebertrans eine Zufälligkeit sein, die vielleicht die Wirkung des Lebertrans unterstützen kann. Aber die Wirkung des Lebertrans als Spezifikum gegen Rachitis beruht nicht auf dem A-Gehalt, sondern muß andere Ursachen haben. Die einzige sichere Prophylaxe aber ist die Ernährung des Säuglings durch gesunde Muttermilch.

### 11. A und Pellagra.

Ebenso unkritisch wie die Behauptung, A sei das ätiologische Hauptmoment beim Zustandekommen der Rachitis, ist wohl auch die Annahme von McCollum und seinen Mitarbeitern (691), daß A-Mangel in der Nahrung eine Ursache von Pellagra sei. Wir werden in einem späteren Kapitel ausführlich auf diese Annahme zurückkommen und zeigen, daß sie unhaltbar ist.

### 11. A und Ödeme.

Ebenso verhält es sich wohl auch mit der Annahme von Hopkins (968) von der Bedeutung des A-Mangels als ätiologischen Faktor beim Zustandekommen von Ödemen. Auch Chick (1237) neigt dazu, A-Mangel als eine der Ursachen für das Entstehen der Hungerödeme zu betrachten, und nach McCarrison (1240) sollte diese Wirkung dadurch zustande kommen, daß der Adrenalingehalt durch A niedrig gehalten wird. Fehle der fettlösliche Faktor, würden die Nebennieren hypertrophieren und eine Überproduktion von Adrenalin einsetzen, die zur Ödembildung führen sollte. Wir haben aber schon oben gezeigt, daß diese Auffassung von McCarrison die Verhältnisse ganz auf den Kopf stellt und daß der Verfasser auch (1055) seine Behauptung in aller Form zurückgezogen hat. Eine Einwirkung von A oder richtiger von dem A-Mangel in der Nahrung ist vielleicht doch nicht ganz von der Hand zu weisen und wir werden uns auch damit in einem späteren Kapitel auseinanderzusetzen haben.

### 12. Einfluß auf die endokrinen Drüsen.

Hinsichtlich der osteopathischen, osteomalakischen und rachitischen Erkrankungen mag man also die Bedeutung des fettlöslichen Faktors in der Nahrung gewaltig überschätzt haben; fest steht aber der Einfluß dieses Faktors auf Körpergewicht und Wachstum. Diesen Einfluß haben wir schon im vorhergehenden Kapitel ausführlich behandelt, und es bleibt uns hier nur noch übrig,

einige wichtige Tatsachen nachzutragen, die für das volle Verständnis der A-Wirkung im Organismus notwendig sind. Wir haben schon gesehen, daß bei Mangel von A in der Nahrung bei wachsenden Tieren und Menschen zunächst ein Stillstand eintritt, das Wachstum hört auf, dann sinkt das Körpergewicht erst allmählich, später rapid; der ganze Organismus wird hinfällig und zeigt eine Schwäche, die häufig genug zum Tode führt, wenn nicht infolge der herabgesetzten Resistenz gegen Infektion und andere äußere Einflüsse eine interkurrente Krankheit dem Leben noch schneller ein Ziel setzt. Auch bei A-Mangel sehen wir eine deutliche Einwirkung, besonders auf die endokrinen Drüsen, die sämtlich atrophieren; nur die Nebennieren machten wie gesagt eine Ausnahme und hypertrophieren auch in diesem Falle (876). Dabei haben die Untersuchungen von Verzár und Bögel (1270) gezeigt, daß A wie B und D sowohl für Kaltblüter wie für Säugetiere vollständig ungiftig ist und weder die Pupille noch die Zuckerausscheidung beim pankreas-diabetischen Hunde irgendwie beeinflußt. Im Gegensatz zu B und D aber ist A ohne Einfluß auf die Sekretion der Drüsen. Die A-Wirkung betrifft in diesem Falle also direkt die Ernährung der Drüsen, die offenbar in ihrer normalen Ernährung verhindert werden. Die herabgesetzte Sekretion der Drüsen bei A-Mangel ist also nur eine indirekte Folge, die auf dem Umwege über die Atrophierung der Drüsen zustande kommt.

Die genannten Verfasser machen aber weiter die interessante Angabe, daß A eine Gefäßerweiterung verursacht, also dem Adrenalin antagonistisch gegenübersteht. Um so sonderbarer ist es dann, daß gerade bei A-Mangel die Nebennieren hypertrophieren sollen, denn dann liegt ja keine direkte Veranlassung zu einer Mehrproduktion von Adrenalin vor. Durch den A-Mangel wird gerade die Wirkung des Adrenalins verstärkt und die Hypertrophie der Nebennieren muß also als eine direkte Wirkung des A-Mangels betrachtet werden, wobei allerdings der innere Mechanismus dieser Wirkung vollkommen rätselhaft ist.

Während nach Drummond die Speicherung des Körperfettes auch bei Abwesenheit von A in vollkommen normaler Weise vor sich geht, insbesondere auch die Milch der säugenden Tiere einen normalen Fettgehalt aufweist (876), kann eine für das Wachstum der Nachkommenschaft und für ihre normale Entwicklung suffiziente Milch nur bei Anwesenheit von A in der Nahrung der Mutter abgesondert werden. Die Drüsen selbst können kein A produzieren, aber wie sie alle anderen für eine normale Milch notwendigen Bestandteile mit größter Energie aus dem mütterlichen Organismus selbst auf Kosten von dessen Gesundheit herausholen, sind sie auch imstande, selbst bei A-armer Nahrung die in dem mütterlichen Organismus kreisenden A-Mengen in der Milch zu speichern. Nach McCollum und Simmonds (1026) führt erst eine

längere andauernde Unterernährung der Mutter hinsichtlich A zu A-Mangel in der Milch, und dieser macht sich dann sofort in dem mangelhaften Wachstum und der Hinfälligkeit der Nachkommenschaft sowie in der Neigung zu Xerophthalmien bemerkbar.

Ganz besonders durch diese letztgeschilderten Verhältnisse wird es deutlich, daß das fettlösliche Komplettin A im Tierkörper nicht synthetisiert werden kann, sondern daß die Tiere auch in dieser Beziehung auf den Gehalt der Nahrung an fertiggebildetem Komplettin angewiesen sind (234, 561, 1026, 1170). Letzterhand stammt also das fettlösliche Komplettin aus dem Pflanzenreich, und zwar scheint es da hauptsächlich von den grünen vegetativen Organen gebildet zu werden, wenn es auch bisweilen, aber mehr ausnahmsweise, in den Fettdepots angereichert vorkommt.

Die Hefearten wie die Bakterien können ebenfalls ihren Bedarf an A selbst synthetisieren und bedürfen keiner Zufuhr von außen. Um so interessanter ist, die Richtigkeit der Beobachtung vorausgesetzt, eine Mitteilung von Willaman (1043), wonach gewisse Pilze, besonders Sclerotinia cinerea, anscheinend besondere A-Zufuhr nötig haben und bei A-Mangel keine Sporen bilden können. Man müßte dann annehmen, daß die parasitische Lebensweise dieser Pilze wie bei den Tieren, die doch im Grunde genommen alle Parasiten auf den Pflanzen sind, eine Degeneration des Parasiten auch in dieser Hinsicht herbeigeführt hat, so daß er nicht mehr imstande ist, seinen Bedarf an A aus eigener Produktion zu decken und auf die Vorräte seines Wirtes angewiesen ist.

Zum Schluß wollen wir nochmals hervorheben, daß auch die Wirkung von A selbstverständlich insofern dem Minimumgesetz folgt, als bei Abwesenheit oder ungenügendem Gehalt von irgendeinem anderen Bestandteil in der Nahrung auch die stärkste A-Zufuhr wirkungslos bleiben muß. Hinsichtlich Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate, wohl auch hinsichtlich der anderen Komplettine wird dies wohl jedem ohne weiteres einleuchten. Man ist aber so gewohnt, die Rolle der Mineralstoffe gänzlich zu übersehen, daß wir hier besonders betonen wollen, daß auch eine qualitativ und quantitativ genügende Zufuhr von Mineralstoffen eine Grundbedingung für das Zustandekommen der A-Wirkung ist. Wir haben schon im vorhergehenden gesehen (682), daß bei Körnernahrung auch die Zufuhr von A wirkungslos bleibt, wenn nicht der Mineralstoffgehalt durch besondere Zufuhr von Natron und Kalk bis zum Basenüberschuß komplettiert wird. In derselben Weise konstatieren McCollum und seine Mitarbeiter (1026), daß auch eine A-reiche Ernährung der Mutter keine suffiziente Milch, also kein Gedeihen der Nachkommenschaft erlaubt, wenn nicht die Nahrung der Mutter gleichzeitig die nötigen Mineralstoffe in richtiger Mischung enthält. Und Aulde (1259) konstatiert, daß der Mangel an Kalk trotz Anwesenheit von Komplettinen dieselben Erscheinungen bei den Drüsen

verursacht, als wenn die Nahrung kalkreich aber komplettinarm wäre. Weiter treten auch bei Anwesenheit von A doch Augenerkrankungen auf, wie sie sonst als Zeichen von A-Mangel vorkommen, wenn die Nahrung nicht genügende Kalkmengen enthält, und eine Kalkzulage mit gleichzeitiger A-Zulage heilt die Xerophthalmien rascher als nur eine A-Zulage. Diese Erscheinungen erlauben nur einen Schluß: wenn die nötigen Mineralstoffe fehlen, fehlt auch den Komplettinen die Möglichkeit, ihre Wirkungen zur Geltung zu bringen.

Kapitel VI.

# Das antiskorbutische Komplettin C.

## 1. Geschichtliches.

Wenn auch erst im letzten Jahrzehnt in ihrem Wesen richtig erfaßt, ist der Skorbut doch eine der ältesten Geißeln der Menschheit in den nördlichen Breitengraden. Untersuchungen der Skelette aus den Gräbern der jüngeren Steinzeit, der Bronze- und Eisenzeit lassen erkennen, daß in Schweden schon damals die skorbutischen Erkrankungen häufig geradezu verheerend gewirkt haben müssen, während Rachitis fast unbekannt gewesen zu sein scheint. Es ist auch verständlich, daß gerade da oben in der langen Winterzeit, wo die Menschen auf ein sparsames Haushalten mit notdürftig durch Räuchern oder Trocknen konservierten Nahrungsmittel gezwungen waren, der Skorbut einen sehr günstigen Boden finden mußte. Wir sehen auch heutzutage noch bei den Eskimos in Nordamerika, die wohl unter ähnlichen Bedingungen leben (denn wenigstens während der älteren Steinzeit war der größte Teil von Schweden noch durch Inlandseis bedeckt), wie im Sommer bei der ausschließlichen Fleisch- und Fetternährung eine mildere Form der hämorrhagischen Diathese (Zahn- und Nasenbluten, Bluten der Schleimhäute, schwere Blutergüsse in den Geweben unter der Haut bei unverhältnismäßig geringen Insulten), im Winter unter der vereinten Einwirkung von Hunger und unzweckmäßiger Nahrung typischer Skorbut entsteht, der oft in geradezu erschreckender Weise mit ganzen Stämmen aufräumt. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse bei den auf noch weit tieferem Niveau stehenden Ureinwohnern in Nordwestasien bis hinunter zu den Ainos in Japan. Das Entstehen der großen städtischen Gemeinschaften in Nord- und Mitteleuropa, die eingezwängt und halberstickt durch die Wälle und Gräben der notwendigen Befestigungen waren, gab wieder Veranlassung zu Dauerepidemien von Skorbut. Die städtische Bevölkerung war im großen ganzen für ihre Lebensmittelzufuhr auf die rundum seßhafte Bauernbevölkerung angewiesen, und wenn diese Zufuhr irgendwie ins Stocken geriet, trat sofort Skorbut innerhalb der Stadtmauern auf. Dies war die Regel noch bis im Anfang des 19. Jahrhunderts, und wenn man die Totenregister der alten Städte durchgeht, ist neben Schwindsucht und Schlaganfall der Skorbut eine der häufigsten Todesursachen.

Als die Schiffahrt sich auszudehnen begann und die Schiffe Monate hindurch ohne Verbindung mit Land waren, war auch der Skorbut ein äußerst häufiger und schwer gefürchteter Gast an Bord. Besonders darunter zu leiden hatten die Walfischfänger, die oben im hohen Norden unter unvorteilhaftesten Lebensbedingungen bei ungeeigneter Ernährung oder gar Mangel und härtester Arbeit oft jahrelang ihr Leben fristen mußten, und die Besatzungen der Kriegsschiffe, deren zusammengepferchte Mannschaften für ihre Ernährung fast ausschließlich auf schlechte Konserven angewiesen waren. Kein Wunder also, daß gerade auf den Schiffen das Spezifikum gegen Skorbut, die verschiedenen Citrusarten zuerst benutzt wurden, und schon im 16. Jahrhundert war die antiskorbutische Wirkung der frischen Gemüse allgemein bekannt. Immerhin dauerte es bis zum Jahre 1796, bevor das Mitführen von Limonen als Heilmittel gegen Skorbut auf den englischen Kriegsschiffen obligatorisch wurde.

Es ist also kein Zufall, daß der Anstoß zur Erforschung dieser Krankheit aus dem Norden hervorgeht und daß die ersten und grundlegenden Arbeiten in einem Lande ausgeführt wurden, dessen Bevölkerung seit Jahrtausenden zum größten Teil Seeleute sind. Es war im Jahre 1905, als der schwedische Arzt E. Ekelöf (47) die Vermutung aussprach, daß die unheilvolle Wirkung der konservierten Nahrungsmittel auf das Entstehen von autolytischen Giften in den Konserven zurückgeführt werden mußte. Wenig später wurde eine ähnliche Vermutung auch hier in Deutschland von M. Schubert (51) ausgesprochen, aber schon vorher hatte in der schwedischen Ärztezeitschrift „Hygiea" der Norweger Schmidt-Nielsen (50) diese Auffassung dahin berichtigt, daß bei der Konservierung nicht Gifte entständen, sondern lebenswichtige Bestandteile, vielleicht nach Art der Enzyme oder der damals gerade aktuell gewordenen Antikörper vernichtet würden. Und zwei Norweger waren es, die schon zwei Jahre darauf die grundlegenden Arbeiten für die moderne Erforschung des Skorbuts veröffentlichten: A. Holst und T. Frölich, die in einer größeren Reihe von Experimentalarbeiten (62, 63, 64, 65, 101, 171, 186, 204 usw.) die Frage nach der Entstehung des Skorbuts mit dem Rüstzeug der modernen Physiologie und Chemie aufzuklären versuchten.

Zunächst konnten sie zeigen, daß Brot, Getreidekörner oder getrocknete Kartoffeln beim Meerschweinchen Skorbut erzeugen, ebenso Hafer, getrockneter Kohl, getrocknete Mohrrüben und getrockneter Löwenzahn, während umgekehrt frische Früchte und Gemüse wie Äpfel, Kartoffeln, Kohl, Mohrrüben, Löwenzahn und Zitronensaft nicht nur Skorbut heilen, sondern auch als Zulage zu skorbutogener Kost Skorbut verhindern können. Auch Erbsen, Linsen und Mandeln sowie Mais bewirken beim Meerschweinchen Skorbut. Mehrere an sich skorbutogene Nahrungsmittel können auch bei gleichzeitiger Darreichung Skorbut nicht verhindern, weshalb eine Insuffizienz irgendeines

Nährstoffes nach Art der insuffizienten Eiweißkörper nicht gut die Ursache sein kann, da derartige insuffiziente Eiweißstoffe sich sehr gut gegenseitig komplettieren können, wenn sie nur aus hinreichend verschiedenen Nährstoffklassen herstammen (102, 187, 203). Eine Zugabe von Milch ist imstande, das Auftreten der Krankheit zu verhüten, aber diese Schutzkraft geht mehr oder minder vollständig verloren, wenn die Milch erhitzt, kondensiert oder eingetrocknet wird. Ebenso bewirkt längeres Kochen von Nahrungsmitteln wie Kohl, Karotten oder Löwenzahn eine starke Herabsetzung der antiskorbutischen Schutzkraft.

Die beiden Norweger folgerten aus ihren Untersuchungen, daß in einer großen Anzahl natürlicher Nahrungsmittel ein Stoff vorhanden sein muß, der gegen Skorbut schützt. In anderen Nahrungsmitteln fehlt dieser Stoff mehr oder minder vollständig, weshalb bei Vorwiegen dieser Nahrungsmittel in der Nahrung Skorbut entsteht. Der Schutzstoff ist empfindlich gegen Erhitzen und wird durch längeres Kochen oder durch Eintrocknen unwirksam gemacht oder zerstört.

Diese Arbeiten wurden von einem anderen Norweger, V. Fürst, in einer längeren Reihe von Arbeiten (93, 187, 203 usw.) bestätigt und erweitert. Ganz besonders machte Fürst schon 1910 die wichtige Entdeckung, daß Hafer, Erbsen, Linsen, die an sich Meerschweinchen skorbutös machen, beim Keimen im Gegenteil so reich an antiskorbutischen Komplettin werden, daß sie als Zulage zu skorbutogener Kost Skorbut heilen können und als allein ge Nahrung das Auftreten von Skorbut verhindern. Er fand aber auch weiter, daß auch in dem gekeimten Samen das antiskorbutische Komplettin in hohem Grade durch Trocknen geschädigt oder vollständig vernichtet wird. Auch Fürst kommt zu dem Resultat, daß Skorbut auf dem Fehlen irgendeines natürlichen Schutzstoffes in der Nahrung beruhen muß. Da dieser Stoff in der vitaminreichen Milch vorkommt und wie das Vitamin ziemlich empfindlich gegen Erhitzen ist, nahm Funk an, daß der Skorbut mit Beriberi verwandt sein müßte (205). Daß tatsächlich das Auftreten von Skorbut auf dem Fehlen irgendeines Schutzstoffes beruhen muß, wurde dann durch eine große Anzahl Untersuchungen von den verschiedensten Autoren erhärtet (vgl. z. B. 391, 714, 1066).

Schon Fürst (187, 203) hatte Azidosis und Infektion als Ursache zum Auftreten von Skorbut mit Sicherheit ausschließen können, aber dann trat McCollum mit seinen Mitarbeitern mit einer neuen Erklärung über die Entstehung des Skorbuts hervor, die wohl nicht direkt, aber auf Umwegen die Mitarbeit von Mikroorganismen annahm. Danach sollte nicht das Fehlen irgendeines Ergänzungsstoffes in der Nahrung die Ursache sein, sondern eine Zurückhaltung der Fäzes im Darm und dadurch entstehende toxische Fäulnisvorgänge die Krankheit hervorrufen (651, 652). So sollte ungemahlenes Getreide nach

einer von McCollum zitierten Arbeit von Lusk (693) keinen Skorbut beim Meerschweinchen hervorrufen, aber McCollum fand, daß die Zumischung von etwas Milch zu einer aus ungemahlenem Getreide bestehenden Nahrung Konstipation hervorrufen sollte, und die dadurch entstehenden Fäulnisvorgänge im Darm verursachten dann Skorbut. Auch Figueira (1046) kommt auf Grund seiner Versuche bei Meerschweinchen und Hunden zu demselben Resultat.

Als Stütze für diese Hypothese wird besonders betont, daß Abführmittel das Auftreten von Skorbut verhindern sollen (651, 652, 693). Ebenso soll eine Veränderung der Darmflora, wodurch statt Fäulnisvorgängen Gärungen entständen, z. B. durch reichliche Zugabe von Laktose, Skorbut sowohl heilen als verhindern können (693). Allerdings macht McCollums Mitarbeiter Pitz (786) die Einschränkung, daß Abführmittel und Laktose tatsächlich den Ausbruch von Skorbut bis um 20 Wochen verzögern kann, aber doch keinen absoluten Schutz gewähren.

Nachprüfungen seitens anderer Autoren haben diese Angaben nicht bestätigen können. Nach Harden und Zilva sind auch größere Zufuhren von Alkalizitrat wirkungslos (794), obgleich dadurch die Fäulnisflora vernichtet wird und eine starke abführende Wirkung bemerkbar ist, und nach denselben Verfassern (795) ist auch eine stärkere Zuckerzufuhr, die in demselben Sinne wirkt, gänzlich wirkungslos. Nach Heß und Unger (750) sind abführende Öle wirkungslos gegenüber Skorbut; Hart, Steenbock und Smith konnten das Auftreten von Skorbut durch Veränderung der Darmflora mittels chemisch reinem Milchzucker oder durch Abführmittel wie Mineralöle oder Phenolphthalein nicht verhindern (901), und nach Mouriquand und Michel (1023) können Abführmittel weder Skorbut verhindern noch heilen. Dieselben Verfasser fanden auch bei skorbutösen Meerschweinchen häufig einen fast leeren Darm, und sie kommen deshalb zu dem Schluß, daß Kotverhaltung und Darmfäulnis nicht die Ursache von Skorbut sein können. Umgekehrt haben Karr und Lewis (638) nachgewiesen, daß beim skorbutischen Meerschweinchen auch in Fällen von Fäzesretention keine Erhöhung der Bakterientätigkeit im Darm stattfindet, und nach Cohen und Mendel (749) spielt die Stuhlverhaltung keine ätiologische Rolle, wenn sie auch wie jede interkurrente Krankheit eine Verschlimmerung des skorbutischen Zustandes herbeiführen kann.

Röhmann (472) wollte nicht die Existenz eines antiskorbutischen Ergänzungskörpers anerkennen und führte das Entstehen von Skorbut auf Eiweißinsuffizienz zurück. Diese Anschauung wurde aber unhaltbar, als man nachweisen konnte, daß die skorbutheilenden oder verhütenden Pflanzenextrakte wirksam waren, auch wenn sie fast vollkommen stickstoffrei waren.

Eigentümlicherweise hat McCollum zusammen mit Simmonds (691) selbst hervorgehoben, daß der Skorbut zu seinem Zustandekommen Fehlen

von A oder B neben anderen Ursachen verlangt, während Funks Vitamin für diese Krankheit bedeutungslos sei. Auch Aron (781) betonte, daß die heilende Wirkung frischer Früchte und Gemüse bei kindlichem Skorbut auf dem Gehalt an wasserlöslichen Extrativstoffen beruhe. Und zu demselben Resultat kommt Wilcox (1025) durch seine Beobachtungen an den Skorbutfällen bei den britischen Truppen in Mesopotamien während des großen Krieges, und Bierich (954) betrachtet ebenfalls Skorbut als die Folge einer Denaturierung der Nahrung, wodurch diese qualitativ unzureichend wird. Ganz vereinzelt ist eine Angabe von Funk (527) geblieben, wonach Antiskorbutika beim Meerschweinchen wirkungslos sein sollen. Dieser bei Haferdiät erhobene Befund steht in so krassem Widerspruch zu den Befunden aller anderen Forscher, daß man hier unbedingt wohl irgendwelche schweren Versuchsfehler (Kalkmangel?) annehmen muß. Ein derartiger Fehler bei einem so hervorragenden Forscher und erfahrenen Experimentator erscheint allerdings schwer zu glauben, aber da mir von dieser Arbeit nur ein Referat (Zentralbl. biochem. 1917, **19**, 551) zur Verfügung steht, kann ich keine andere Erklärung finden.

Alle neueren Arbeiten ohne Ausnahme kommen dagegen zu dem Resultat, daß tatsächlich das Auftreten von Skorbut durch Komplettinmangel in der Nahrung verursacht wird, und Drummond (874) hat dieses spezifisch wirksame Komplettin „wasserlöslich C" getauft.

### 2. Skorbutepidemien in den letzten Jahren.

Der große Weltkrieg von 1914—18 und die beiden folgenden sog. Friedensjahre haben uns wieder reichlich Gelegenheit gegeben, auch auf dem europäischen Festlande, besonders auch in den Armeen den Skorbut zu sehen, den man schon als eine durch die Zivilisation überwundene Krankheit einer niedriger stehenden Menschheit zu betrachten sich gewöhnt hatte. Einen Vorgeschmack brachte schon der letzte Balkankrieg, in welchem der Skorbut sehr schwer in der bulgarischen Armee auftrat, obgleich man sich schon in Voraussicht dessen mit Gemüsekonserven versehen hatte. Ich habe schon wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß es wahrscheinlich gerade diese Gemüsekonserven waren, die die Entstehung der Krankheit verursacht haben. Denn das wasserlösliche antiskorbutische Komplettin wird ebenso wie der Basenüberschuß durch Abbrühen entfernt und dieses Abbrühen ist trotz allem, was von der Wissenschaft schon dagegen geschrieben worden ist, unter dem Namen „Blanchieren" bei der fabrikatorischen Herstellung von Konserven gang und gäbe. Dadurch werden die Gemüse, deren Hauptaufgabe das Verhüten von Skorbut sein sollte, gerade im Gegenteil das Auftreten von Skorbut begünstigen.

Sehr ausführliche Untersuchungen über das Auftreten von Skorbut bei den

britischen Truppen in Mesopotamien hat Wilcox (1025) veröffentlicht. Um Beriberi bei den indischen Truppen dort zu verhüten, gab man den Soldaten statt Reis Atta, ein weißes, aber immer noch ziemlich stark kleiehaltiges Mehl, das reichlich Vitamin enthält, aber arm an C ist. Da kein frisches Fleisch, kein Gemüse und keine Früchte gegeben wurden, wurde die Folge eben schwere Skorputepidemien. Der Ausbruch der Krankheit wurde dadurch begünstigt, daß die indischen Truppen durch die lange Seereise schon geschwächt, halb verhungert, anämisch und an Zahnfäule leidend auf dem Kriegsschauplatz ankamen. Auch das fürchterliche Klima, die Unsicherheit ihres Schicksals und das Heimweh nach dem schönen Indien, das den armen Menschen in der mesopotamischen Wüste nur um so vielfach schöner im Gedächtnis gestanden haben mag, hat zweifellos nicht wenig dazu beigetragen, die Widerstandskraft der Truppen zu schwächen. Wilcox betrachtet die Zufuhr von frischen Gemüsen und Früchten sowie von frischem Fleisch als Hauptbedingung für die Wiederherstellung, und bezeichnet als besonders wirksam einen Salat aus rohen, dünn geschnittenen Kartoffeln, rohen Zwiebeln und Gärungsessig. Er bezeichnet als Ursache ausdrücklich den Mangel an Komplettin in der Nahrung.

Im nördlichsten Rußland feierte bekanntlich der Skorbut während des Krieges wahre Orgien, und für ewig berüchtigt wird wohl der Bau der Murmanbahn verbleiben. Auch über die dortigen Verhältnisse besitzen wir eingehende Schilderungen aus der Feder eines englischen Arztes J. D. Comrie (1118), aus dessen Schilderungen hier das Wichtigste wiedergegeben sein mag. Bei den russischen Truppen war Skorbut infolge der reichlichen Zufuhr von Kartoffeln, Sauerkraut, frischem Fleisch und frischen Fischen nicht häufig, und bei den britischen Truppen, die nach dem Vorschlag von Chick und Hume prophylaktisch gekeimte Bohnen oder Erbsen bekamen, sogar äußerst selten. Um so schlimmer trat die Krankheit unter den zu strengster Arbeit angehaltenen Kriegsgefangenen auf, die dabei auch unter äußerst ungünstigen sanitären Verhältnissen leben mußten. Aus den Schilderungen der deutschen Kriegsgefangenen, die von dort geflohen sind, wissen wir, wie die Russen mit den skorbutkranken Gefangenen nicht viel Federlesen gemacht haben: wer nicht mehr arbeiten konnte, durfte ohne weiteres wie ein Hund krepieren, falls ein russischer Soldat nicht so barmherzig war, mit einem Beilhieb oder einem Bajonettstich den Armen zu erlösen. Die vom Verfasser beschriebenen 600 Fälle in den Hospitälern von Murmansk und Archangelsk betreffen wohl in der Hauptsache Kriegsgefangene, die an diesen Orten oder in ihrer nächsten Nähe gearbeitet haben. Die Kost war angeblich ziemlich abwechslungsreich: Mehl oder Biskuit, Reis, Hafer, Erbsen oder Bohnen, Gefrier- oder Büchsenfleisch, Salzhering, Speck und gesalzenes Schweinefleisch, Tee, Zucker, Salz und (aber doch wohl nur in den Städten) konservierter Zitronensaft. Aber der englische

Verfasser bezeichnet die Zuteilung als sehr knapp und die Nahrung an sich als äußerst arm an Kohlenhydraten, und von anderer Seite wissen wir, teils daß die Abwechslung durchaus keine vielseitige war (bei der russischen Loddrigkeit war gewöhnlich nur das eine oder das andere vorhanden), und die Qualität der Nahrungsmittel ließ häufig alles zu wünschen übrig. Aber auch wenn diese Nahrungsmittel von tadelloser Qualität gewesen und planmäßig und reichlich verteilt worden wären, würden sie doch Skorbut verursacht haben, denn gegenüber einer derartigen C-Armut in der Nahrung war der äußerst minderwertige konservierte Zitronensaft des Handels selbstverständlich vollkommen machtlos. Auch hier wird C-Mangel als Hauptursache betrachtet.

Aber nicht nur an diesen entfernten Plätzen, wo die Versorgung auch der eigenen Truppen mit der nötigen Nahrung in der erforderlichen Qualität höchst erschwert war, auch in Europa selbst machte sich die scheußliche Krankheit bemerkbar. Selbst in England bekam man starke Fühlung davon, als gelegentlich die Kartoffeln knapp wurden.

Wiltshire (1303) berichtet über eine Skorbutepidemie 1917 unter den serbischen Soldaten an der Salonikifront. Die skorbutogene Kost bestand hier in Brot und Fleisch, letzteres aber meist in Form von gekochtem Gefrier- oder Büchsenfleisch. Kleine Mengen Limonensaft des Handels waren nicht imstande, das Auftreten von Skorbut zu verhüten. Der Verfasser führt auch einige Fälle an, wo trotz „reichlichen Genusses" von gekochten Kartoffeln, Zwiebeln und Spinat die Leute erkrankten: in diesen Fällen wird wohl entweder das Kochen übermäßig ausgedehnt worden sein, oder das erste Brühwasser wurde vielleicht weggegossen. Durch besondere Versuche seitens des Verfassers wurde nachgewiesen, daß die gekeimten Bohnen, die als Heilmittel, später wohl auch prophylaktisch benutzt wurden, selbst frischem Zitronensaft in der Wirkung weit überlegen waren. Selbst schwere Fälle, die jeder Behandlung mit Zitronensaft widerstanden, konnten durch gekeimte Bohnen prompt geheilt werden. Auch hier war offenbar C-Mangel in der Nahrung das ausschlaggebende Moment für die Entstehung der Krankheit.

Chick (1237) erwähnt als Resultat ihrer Untersuchungen bei den Kindern in England und in Wien, daß der Hauptmangel der Kriegsnahrung überall die häufige Armut an C war, wozu sich sehr oft auch Mangel an A und B sowie an Mineralstoffen gesellte. Schon Frank (1005) hatte auf das häufige Auftreten von Möller-Barlow in der Reichsanstalt für Mutter- und Säuglingsfürsorge in Wien bei künstlicher Ernährung der Säuglinge aufmerksam gemacht, und Chick und Dalyell (1055, 1238, 1278) betonen bei den Besprechungen ihrer Erfahrungen in Wien wieder die große C-Armut der Kindernahrung an sich, die außerdem dadurch noch vermehrt wurde, daß einerseits die sehr kalorienreiche Kost in den Anstalten ein sehr rasches Wachstum der Kinder hervorrief, anderer-

seits schwere Fehler bei der Zubereitung der Nahrung begangen wurden. So wurde im allgemeinen die Nahrung über Gebühr lange gekocht und dann womöglich noch längere Zeit warm gestellt, wodurch das Komplettin noch weiter vermindert wurde. Am schlimmsten wirkte in dieser Hinsicht aber die in Süddeutschland gewöhnliche Unsitte, die Gemüse erst abzukochen, das Gemüsewasser wegzugießen und das Fehlen von Kraft und Geschmack durch eine reichliche Einbrenne aus Mehl und Fett zu verdecken. Wenn dann (1087) z. B. während des Winters auf der Sonnenstation der Wiener Universitätsklinik während 8 Wochen die Zufuhr von frischen Gemüsen beschränkt werden mußte, trat die Krankheit geradezu explosionsartig auf.

Auf einen exzeptionellen Fall von Skorbut, wo ein vierjähriges Kind fast nur mit Suppe, Kaffee und gekochter Milch ernährt wurde, sei hier nur verwiesen (1114), da ähnliche Fälle sicherlich weit häufiger vorkommen, als man glauben könnte. Hier in Deutschland werden solche Fälle, wenn sie gelinde auftraten, gewöhnlich mit Rachitis verwechselt worden sein, aber mir sind wenigstens zwei Fälle von Skorputepidemien in Anstalten während des Krieges bekannt geworden. Das von Erich Müller (1268) beschriebene Auftreten von Skorbut im Großen Friedrich-Waisenhaus zu Rummelsburg bei Berlin werde ich später etwas ausführlicher behandeln müssen. Die zweite Epidemie wurde von H. Vogt (1042) aus der Kinderklinik des Krankenhauses Altstadt in Magdeburg gemeldet, wo 9 Fälle von Säuglingsskorbut im Jahre 1919 festgestellt wurden. Die ungeheure Teuerung hier in Deutschland führt jetzt auch ein häufiges Auftreten von Skorbut herbei, da viele Leute fast nur von Brot leben (1556, 1557).

Schließlich waren die schwedischen Zeitungen in den letzten Kriegsjahren voll von Berichten über schwere Skorputepidemien in Nordschweden. Die Hauptnahrung bestand dort aus einem teilweise sehr schlechten groben Brot, einer Kleinigkeit Kartoffeln und gesalzenem Speck sowie aus einem aus allen möglichen Surrogaten bereitetem Kaffee ohne Zucker oder Milch.

### 3. Vorkommen des Antiskorbutikums „wasserlösliches C“.

#### a) Vorkommen.

Das Komplettin C finden wir vor allem in frischen Gemüsen (751, 800, 1066) und Früchten (1066). Von alters her als Antiskorbutika bekannt waren die verschiedenen Arten von Citrus, wobei aber der C-Gehalt mit der Süßigkeit des Saftes zuzunehmen scheint. (McClendon [1129] stellt sogar die Behauptung auf, daß überhaupt die Naturprodukte um so C-reicher wären, je süßer sie sind. Doch kann dies nur bedingterweise gelten, und gerade das süßeste Naturprodukt, der Honig [296] enthält überhaupt kein C!): die gewöhnlich benutzte

Zitrone und ihr Saft, die frisch allerdings sehr wirksam sind (65, 1066), sind ärmer als die Limone (1177), während die Orange und ihr süßer Saft am reichsten an C sind (491, 577, 1066). Auch das Innere der Orangenschalen ist reich an C und kann als Zulage zu skorbutogener Kost noch nach monatelangem Trocknen sowohl das Auftreten von Skorbut verhüten als die Krankheit heilen (751). Auch andere Fruchtsäfte können Skorbut heilen (411, 1066), teilweise auch, wie z. B. Traubensaft, den Ausbruch der Krankheit verhüten (1066). Äpfel enthalten ziemlich wenig, können aber doch Skorbut heilen, während Gurken (1066), Tomaten (838, 1066) und Bananen (969) sowohl verhüten als heilen können. Nach Weill und Mouriquand (756) sollen sowohl Gemüse als Früchte um so mehr C enthalten, je grüner sie sind; beim Reifen sinkt der Gehalt wieder ab. Damit stimmt überein, daß reifes Heu und noch mehr Stroh nach Heß und Unger (750) sehr arm an C sind.

Weißkraut kann auch in geringen Dosen als Zulage zu skorbutogener Kost Skorbut sowohl verhüten (171, 186, 577, 754, 1053) als heilen (65, 105, 806), ist allerdings ärmer an C als z. B. Spinat (831). Frischer Grünkohl ist ebenso reich an antiskorbutischem Komplettin wie die klassischen Orangen (1115). Vom Löwenzahn haben wir schon erwähnt (186), daß er Skorbut verhindern kann, und auch andere grüne Blätter, wie Getreideblätter (1199) oder Lieschgras (831), sind reich an Komplettin C. Noch reicher als Orangensaft sind Spinat (831), Alfalfa (831, 1053) und ganz besonders Klee (831, 1053). Auch Zwiebeln sollen sehr reich an C sein und zusammen mit Kartoffeln in rohem Zustande ein vorzügliches Heilmittel gegen Skorbut abgeben (1025, 1066). Auch in gekochtem Zustande enthalten Kartoffeln genügend C, um Skorbut zu verhindern (65, 105). Runkelrüben (918) und Karotten (105, 918) können Skorbut heilen und verhüten (105) und sowohl das alkoholische (391) als das wässerige Extrakt aus Möhren (1066) besitzen diese Eigenschaft in hohem Grade. Von den Wurzelgewächsen sind besonders die reifen Rüben sehr reich an Komplettin C (918, 1057) und enthalten nur etwas weniger als Orangen. Dafür aber ist das Komplettin C in den weißen Rüben anscheinend weniger empfindlich gegen Aufbewahrung und Erhitzung als in den Orangen (1115).

Nach den englischen Ärzten (1066) soll frisches Fleisch oder frischer Preßsaft aus Fleisch gegen Skorbut hochwirksam sein; entweder muß der Gehalt an C in dem Fleisch dann sehr wechselnd sein, oder mit dem Fleische zugleich auch C-reiche Organe, vor allem die Leber, verfüttert worden sein, denn nach Dutcher, Pierson und Biester (1184) ist das Muskelfleisch sehr arm an C. Allerdings haben die englischen Ärzte gleichzeitig mit dem Fleisch auch Milch, Citrusarten und vor allem den eben erwähnten Salat von rohen Kartoffeln und Zwiebeln mit etwas Gärungsessig verabreicht, weshalb man nicht weiß, wieviel von der Heilwirkung dem Fleische zuzuschreiben sei. Andererseits steht es fest,

daß Polarreisende (vgl. z. B. Amundsen: Am Südpol) trotz einer Ernährung durch Zwieback, Schokolade und in der Kälte getrocknetem Fleisch oder Büchsenfleisch sich durch Zufuhr von Robbenfleisch den gefürchteten Skorbut vom Halse halten können. Entweder muß man mit Dutcher annehmen, daß das Fleisch der Seetiere reicher an C als das der Landtiere sei, oder man muß annehmen, daß die Polarfahrer solche Mengen von frischem Fleisch zu sich genommen haben, daß sie trotz der geringen C-Konzentration doch genügend Komplettin bekommen haben.

Daß die grünen, noch unreifen Bohnen, die wir mehr als vegetative denn Fortpflanzungsorgane betrachten müssen, verhältnismäßig reich an C sind (918) und Skorbut heilen können, ist ja nichts Verwunderliches, aber überraschend wirkt eine Angabe von Heß (491), wonach auch reife Baumwollsamen Skorbut verhüten können. Denn sonst wissen wir, daß Weizen (831), Gerste (749, 885), Hafer (105, 527, 577, 749, 750, 841, 885) und Sojabohnen (749, 831) wie überhaupt Getreide (65, 186, 693), oder überhaupt Samen (187, 203) wie auch Brot (64, 65, 186, 1025) und Getreidekleien (885, 969) so arm an C sind, daß sie sich stets als ungenügend erwiesen haben. Von Heu nannten wir, daß es zu wenig C enthält; dies scheint entweder durch die Aufbewahrung verursacht worden zu sein oder noch wahrscheinlicher durch den Reifezustand, denn getrocknetes frisches Gras kann nach Rossi (741) als Zulage zu Haferdiät das Entstehen von Skorbut beim Meerschweinchen verhüten.

Über Kuhmilch als Antiskorbutikum gehen die Meinungen auseinander. Nach Frölich (107), Hopkins (267), Barnes und Hume (969), sowie nach Wilcox (1066) sollen ziemlich geringe Milchmengen Skorbut verhüten können, aber nach Cohen und Mendel (749), Osborne und Mendel (737, 831, 1131), Hume und Chick (689) sowie Wollman (892) ist der C-Gehalt der frischen Milch ziemlich gering, nach Hume und Chick nur etwa der hundertste Teil von dem Gehalt im Orangensaft. Heim (533) sah erwachsene Meerschweinchen bei alleiniger Milchdiät sogar skorbutös werden. Pitz (693) konnte durch verhältnismäßig reichliche Milchgaben nicht den Ausbruch von Skorbut bei Haferfütterung von Meerschweinchen verhüten, und alleinige Milchnahrung ergaben bei erwachsenen Meerschweinchen Skorbut (533).

### b) Natürliche Schwankungen des C-Gehalts.

Abgesehen von der verschiedenen Resistenz der Versuchstiere finden diese wie auch einige andere oben hervorgehobenen Widersprüche ihre ganz ungesuchte Erklärung durch die Tatsache, daß der Gehalt der Nahrungs- und Futterstoffe an C natürlich stark schwanken kann. Bei Stoffen, die wie Heu gerade auf der Grenze zwischen den zur Erhaltung der Gesundheit genügenden und den ungenügenden Stoffen sind, kann durch diese Schwan-

kungen das eine Mal das Nahrungsmittel ungenügend, ein anderes Mal vielleicht sogar ziemlich C-reich erscheinen. Ganz besonders gilt dieses aber auch für die Milch. Der tierische Organismus ist ebensowenig imstande, das antiskorbutische Komplettin wie die anderen durch eigene Kraft zu synthetisieren, sondern ist für seine Erhaltung auf die Zufuhr von C von außen mit der Nahrung angewiesen (1026, 1299). Je nachdem die Nahrung nun mehr oder minder C-reich sein wird, wird auch der tierische Organismus einen größeren oder geringeren Gehalt an C aufweisen. Wie bei den Eiweißstoffen und Mineralstoffen, bei den drei vorher erwähnten Komplettinen sind zwar die Brustdrüsen befähigt, auch bei ziemlicher C-Armut des mütterlichen Organismus das noch im Mutterblut kreisende C in die Milch hinein zu konzentrieren. Immerhin geht dies nur bis zu einem gewissen Grade, und wir haben schon beim Wachstumskomplettin und noch mehr bei dem fettlöslichen Komplettin gesehen, daß auch bei einer sonst ganz normalen Zusammensetzung der Milch diese doch bei andauernd fehlerhafter Ernährung der Mutter Mangel an Komplettinen aufweisen kann. Die Komplettine sind eben offenbar auch für den mütterlichen Organismus derart lebenswichtig, daß dieser nicht das Sinken der Komplettine unter ein gewisses Niveau durch Abgabe an die Brustdrüsen erlaubt. Hinsichtlich Mineralstoffe kann die Abgabe seitens des mütterlichen Organismus so weit gehen, daß sogar schwere Erkrankungen (Osteoporosis) entstehen können, und bei der Abgabe der drei Hauptnahrungsfaktoren Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate kann die Selbstentblößung so weit gehen, daß die Mutter Zeichen schwerster Unterernährung aufweist, während die gewiß spärlicher als sonst fließende Milch doch in dieser Hinsicht noch ganz normal ist. Die Komplettine dagegen werden nicht soweit abgegeben. Wir haben schon bei Beriberi gesehen, daß die Kinder anscheinend noch gesunder Mütter an Beriberi erkrankten, weil die Milch nicht genügend Vitamin enthält. Ein Sezernieren der Milch ohne Wachstumskomplettin wäre ja widersinnig, und bei Mangel an diesem wird auch die Milchmenge entsprechend eingeschränkt, aber wenigstens die A-Menge in der Milch kann bisweilen so weit reduziert werden, daß das Wachstum nur kümmerlich ausfällt und die Kinder rachitisch werden oder Xerophthalmie erwerben. Der C-Gehalt in der Milch scheint nun beinahe noch leichter reduziert werden zu können, oder anders ausgedrückt, der C-Gehalt ist für die Erhaltung der Mutter und damit für die Erhaltung der Nachkommenschaft überhaupt so wichtig, daß in erster Linie der Bedarf des mütterlichen Organismus sichergestellt wird. Deshalb erkranken nach Ingier (387, 405) bei C-armer Ernährung der graviden Meerschweinchen die Föten schon in 10—12 Tagen an typischem Barlow. Am Ende der Gravidität verursacht der plötzliche Übergang zu skorbutogener Kost wohl keine Erkrankung der Föten, die normal geboren werden, aber die Milch wird ungenügend und die Jungen erkranken sehr schnell an Skorbut. Bei der

Mutter selbst bewirkt die skorbutogene Kost in der Schwangerschaft schneller ein Krankwerden, und häufig sterben die Tiere schon vor dem Werfen.

Darauf müssen wir nun auch die Tatsache zurückführen, die von Figueira (1046), Dalyell und Still (1055) konstatiert worden ist, daß auch Brustkinder skorbutisch werden können, obgleich die Mütter anscheinend gesund sind.

Was nun besonders den C-Gehalt in der Kuhmilch betrifft, haben zuerst Barnes und Hume (969) darauf aufmerksam gemacht, daß die Schwankungen in dem Komplettingehalt derselben Gesetzmäßigkeiten je nach der Jahreszeit aufweisen: der Gehalt ist am höchsten im Mai bis Juli und am niedrigsten im Winter. Hart, Steenbock und Ellis (1233), Heß (1055), sowie Dutcher und seine Mitarbeiter (1330) konstatieren ebenfalls diese Abhängigkeit des C-Gehalts in der Milch von den Jahreszeiten, und betrachten als grundlegende Ursache eben den verschiedenen Gehalt der Futterstoffe an C. Im Frühjahr und Sommer, an der kräftigsten Entwicklung der Pflanzen, ist der C-Gehalt der Vegetabilien im größten, während das Reifen des Heues allmählich eine Reduktion der C-Menge bis auf unzulängliche Spuren herbeiführt.

Auf dieser Knappheit an C in der Milch basiert die Tatsache, daß Säuglinge bisweilen bei der Ernährung mit Kuhmilch skorbutisch werden, wobei der geringe Gehalt der ursprünglichen Milch durch das übliche Verdünnen der Kuhmilch für die Säuglingsernährung gänzlich unzureichend wird (737).

Im Gegensatz zum ersten Nahrungsmittel des wachsenden Organismus, aber in Übereinstimmung mit der Sachlage bei den Pflanzensamen steht, daß die Eier der Vögel anscheinend sehr arm an C sind (831) und jedenfalls nicht Skorbut heilen können (750).

Weitaus wirksamer als Milch ist frische Hefe (562, 737), aber im Gegensatz zum Vitamin und Wachstumskomplettin wird das Komplettin C durch die Hefeautolyse zerstört (491).

### c) Einwirkung des Keimens auf den C-Gehalt der Samen.

Wir haben schon erwähnt, daß beim Keimen von Samen der Gehalt an C, der sonst zur Abwehr von Skorbut gänzlich ungenügend ist, mächtig ansteigt, so daß derartige gekeimte Samen nicht nur als alleinige Nahrung keinen Skorbut veranlassen, sondern auch als Zulage zu skorbutogener Nahrung Skorbut sowohl verhindern als heilen können (102, 187, 203, 267, 735, 749, 841, 918, 972, 1057, 1066, 1118). In Übereinstimmung damit besitzt auch Malzextrakt, noch mehr aber das frische wässerige Extrakt aus Grünmalz antiskorbutische Eigenschaften (533). Der Sitz der antiskorbutischen Substanz ist dabei nicht in den Samen selbst, auch weniger in den ersten Wurzeln, sondern hauptsächlich in den Blättern zu suchen, und der Vorgang des Keimens an sich ruft keine Vermehrung des C-Gehalts hervor. Erst als nach 3 Tagen oder mehr die ersten

Blätter erscheinen, erscheint auch die antiskorbutische Eigenschaft voll ausgebildet (734). Infolgedessen ist der Keimling an sich nur im Besitz einer ungenügenden Quantität C (491), während die Blätter der gekeimten Samen an sich eher stärker als schwächer denn die gesamte gekeimte Pflanze wirken. Will man die ganzen gekeimten Samen als vorbeugendes Nahrungsmittel benutzen, so wartet man am besten, bis die Blätter etwa $1^1/_2$—2 cm groß geworden sind (841). Beim Trocknen der gekeimten Samen verschwindet das Antiskorbutkomplettin wieder (93, 187).

### 4. Eigenschaften des Komplettins C.

Aus dem schon vorher Gesagten geht ohne weiteres hervor, daß das Komplettin C wasserlöslich sein muß. Nach Heß und Unger (751) sowie nach Harden und Zilva (794) ist es auch in nicht zu starkem Alkohol löslich und bleibt deshalb beim Ausfällen der Fruchtsäuren aus Fruchtsäften mittels Kalk und Alkohol in der Alkohollösung zurück. Wie die vorhergehenden Komplettine zeigt auch C eine verhältnismäßig große Widerstandsfähigkeit selbst gegen starke Mineralsäuren (536), und eine schwachsaure Reaktion des Mediums begünstigt entschieden die Haltbarkeit des Komplettins (756), während es gegen Alkalien ziemlich empfindlich ist (536). Auch hier wie bei dem Wachstumskomplettin B wirkt das Alkali nicht sofort zerstörend ein, die vollständige Vernichtung verlangt vielmehr eine längere Zeit (899). Dieses Komplettin wird nicht von Niederschlägen niedergerissen und kann nicht durch Tonerde oder durch Chamberlandfilter z. B. aus Orangensaft entfernt werden (688). Auch bei der Herstellung der eiweißfreien Milch nach Osborne und Mendel (737) bleibt das Komplettin vollkommen in der enteiweißten Milch zurück, die ebenso wirksam wie die ursprüngliche ist. Mit dem fettlöslichen Faktor A teilt der wasserlösliche Faktor C die Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel (1055), und darauf beruht wohl vor allem die Tatsache, daß beim Aufbewahren von vorsichtig getrockneten C-reichen Substanzen der Gehalt an C ziemlich rasch verschwindet. Einen Einblick in diese Reaktion gestattet uns die Tatsache, daß z. B. die trockenen Gemüsearten um so weniger durch das Aufbewahren leiden, je trockener die Luft ist (1304), weshalb die Aufbewahrung am besten zusammen mit Phosphorpentoxyd geschieht. Eigentümlicherweise haben die Verfasser (Holst und Frölich) nicht den naheliegenden Schluß auf den Mechanismus dieser Reaktion gezogen, der doch für die Kenntnis des Komplettins sehr wichtig ist: in Gegenwart von Luft wirkt das trockene grüne Pflanzenmaterial als Katalysator auf die Feuchtigkeit unter Bildung von Wasserstoffsuperoxyd ein, und dieses wird dann durch Sauerstoffabgabe an das Komplettin die charakteristische antiskorbutöse Wirkung desselben vernichten.

Über die Hitzebeständigkeit des antiskorbutischen Komplettins gehen die

Angaben ziemlich auseinander. Schon Frölich gibt an, daß Kochen von Kohl, Karotten, Löwenzahn und Kartoffeln die Schutzkraft mindert (186), und nach Holst und Frölich (105) sowie nach Plimmer (1159) wird Kohlpreßsaft durch Kochen inaktiviert. Frölich (107, 204) fand, daß rohe Milch in kleinen Gaben das Skorbutischwerden von Meerschweinchen nicht verhindert, aber aufgetretenen Skorbut beseitigt; diese kurative Wirkung wird schon durch Erhitzen der Kuhmilch auf 98° stark gemindert und verschwindet vollkommen durch 10 Minuten Kochen bei 100°. Doch scheint diese letzte Angabe nicht ganz zuzutreffen, denn nach Versuchen von Nobel (1316) enthält die Milch selbst nach einstündigem Kochen so viel C, daß sie durch doppelte oder dreifache Gaben die Barlowsche Krankheit heilen kann. Nach Barnes und Hume (969) kann Milch immer noch Kinder vor Skorbut schützen, wenn sie nur kurz aufgekocht und dann schnell wieder abgekühlt wird.

Nach Delf (806) wird die antiskorbutische Eigenschaft von Weißkraut durch Erhitzen geschädigt, und nach derselben Verfasserin (1115) schädigt schon 20 Minuten Kochen Grünkohlsaft erheblich, bei einstündigem Kochen werden etwa fünf Sechstel des antiskorbutischen Komplettins zerstört. In Rüben widersteht C dem Kochen besser (1115), was sich aber unschwer dadurch erklären läßt, daß dabei die Hitze weniger leicht in die Rübenstücke eindringen kann. Beim Kochen von keimenden Samen wird die antiskorbutische Eigenschaft größtenteils vernichtet (918), und ein Erhitzen während 1—3 Stunden auf 120° vernichtet in allen Nahrungsmitteln die Fähigkeit, Skorbut zu verhindern oder zu heilen. Ganz allgemein hat sich herausgestellt, daß ein langes Erhitzen bei niederer Temperatur weitaus schädlicher ist als ein kurzes Aussetzen vor höheren Temperaturen (1066).

Dadurch erklärt sich ungesucht, daß das Pasteurisieren von Milch den C-Gehalt sehr stark herabsetzt (411) und daß derartig behandelte Milch beim Kinde häufig Skorbut verursacht (800, 1222). Selbstverständlich wird dann auch das Kondensieren von Milch die antiskorbutischen Eigenschaften sehr stark schädigen (901). Solche Milch veranlaßt bei jugendlichen Affen Barlowsche Krankheit (211, 249) und bei älteren Affen (211) wie bei Meerschweinchen (885) typischen Skorbut. Da auch ein Alkalisieren an sich schädlich wirkt, ist es nur selbstverständlich, daß die Sterilisation von Milch unter Zusatz von dem alkalisch reagierenden Natriumzitrat das Komplettin C vollständig zerstört (1289).

Sterilisieren von Nahrungsmitteln schädigt ganz allgemein, und zwar um so mehr, je höher die dabei benutzte Temperatur war (741, 1025). Das Büchsenfleisch und die Büchsenmilch sind deshalb stets skorbutogen (1194); dagegen kann säuerlich reagierendes Gemüse bei vorsichtiger Sterilisation noch eine genügende Wirksamkeit bewahren (899, 1194).

Da langandauerndes Erhitzen überhaupt schädigt, versteht es sich von selbst, daß das Trocknen von Substanzen bei erhöhter Temperatur von sehr unvorteilhaftem Einfluß sein muß. Schon Holst und Frölich (186) geben an, daß das Trocknen von Kohl, Karotten und Löwenzahn die antiskorbutischen Eigenschaften sehr vermindert; der noch verbliebene Rest im Kohl (749) hält wohl ein kurzes Erhitzen auf 100° aus, wird aber bei 110° vollends vernichtet (65).

Auch die Trockenkartoffeln sind ja ungenügend (65). Givens und McClugage (1148) haben die Verhältnisse beim Trocknen von Kartoffeln sehr genau untersucht. Nach ihren Versuchen kann man fein zerriebene rohe Kartoffeln 15 Minuten lang kochen, ohne daß eine Schädigung eintritt, während einstündiges Kochen erheblich schädigt. Das Kochen wird noch besser vertragen, wenn das Wasser 0,5% Zitronensäure enthält. Bei 45—60° im Vakuum getrocknetes Material hatte schon viel verloren, und ein Trocknen im Luftstrom 6—8 Stunden bei 35—40° vernichtet den größten Teil des Komplettins; ein kurzes Kochen vermindert dann den Gehalt noch weiter. Ebenso schlechtes Resultat gab ein Trocknen während 4—6 Stunden in einem Luftstrom von 55—60°. 2—3stündiges Trocknen bei 75—80° vernichtet fast alles C. Eine Vorbehandlung der Kartoffeln mit 2proz. Essigsäure oder 0,2proz. Salzsäure während 18—20 Stunden vor dem Trocknen war ohne jeden Einfluß. Schon 4 Minuten lange Behandlung der zerriebenen Kartoffeln mit Dampf vor dem Trocknen bei 55—60° zerstört fast alles Komplettin, und ein darauffolgendes kurzes Kochen vernichtet den Rest. Kartoffeln, die zuerst 45—55 Minuten bei 204° in der Schale gebacken, dann von den Schalen befreit und bei 45—50° getrocknet wurden, konnten noch Skorbut verhindern; die Schalen der gebackenen Kartoffeln enthalten gar kein Komplettin mehr. Wenn aber die Verfasser aus diesen Versuchen den Schluß ziehen wollen, daß die zerstörende Wirkung des Trocknens zum Teil auf Fermentwirkung zurückgeführt werden muß, weil um so weniger C zerstört wird, je schneller die Erhitzung durchgeführt wurde, wird man ihnen wohl kaum beipflichten können. In dem Falle hätte die Vorbehandlung mit Dampf das beste Resultat geben sollen, gab aber gerade das schlechteste. Daß die gebackenen Kartoffeln ein besseres Resultat ergaben, ist nicht etwa darauf zurückzuführen, daß die Hitze hier höher war und dadurch das Ferment rascher zerstört wurde, denn in der angegebenen Zeit wird die Hitze im Innern der schlechtleitenden Kartoffeln schwerlich allzu hoch gestiegen sein. Immerhin kann diese Anschauung doch zum Teil berechtigt sein. Denn nach Delf und Skelton (807) scheint ein vorheriges Eintauchen von Kohl in kochendes Wasser die Vernichtung von C durch das Trocknen zu vermindern.

Nach Givens und Cohen (754) verträgt C im Kohl und in Kartoffeln immerhin ein rasches und vorsichtiges Trocknen noch so gut, daß das Trocken-

produkt antiskorbutisch wirkt, aber langsames Trocknen, ganz besonders bei stärkerer Hitze, zerstört das Komplettin vollkommen, und nach Givens und McClugage (838) kann man ebenso aus Tomaten ein immer noch wirksames Trockenprodukt herstellen.

In dem Zitronensaft verträgt C bei der ursprünglich sauren Reaktion sehr wohl ein einstündiges Erhitzen auf 100° (105), und ein vorsichtiges Eindampfen bis auf Sirupdicke ist bei Apfelsinensaft (1109) oder Limonensaft (1177) ohne schädliche Einwirkung. Bassett-Smith (1249) stellt sogar ein hochwirksames Trockenprodukt her, indem er frischen Zitronensaft 5 Minuten aufkocht, abkühlt und bei Zimmertemperatur im Vakuum auf das spezifische Gewicht 1,3 einengt; die stark saure viskose Flüssigkeit kann mit Milchzucker usw. in Tablettenform gebracht werden. Hawk, Fishback und Bergeim (1058) konnten Apfelsinensaft im Vakuum bei Zimmertemperatur sogar bis zur Trockne verdampfen und erhielten so ein hochwirksames Trockenprodukt. Nach Harden und Zilva (794, 1066) schwächt das Ausfällen der Fruchtsäuren mit Kalziumkarbonat und Alkohol die Eigenschaften des Zitronensaftes nicht, wohl aber ein darauf folgendes Aufbewahren des neutralen Saftes 14 Tage in der Kälte, noch mehr ein Eindampfen derselben im Vakuum bei 30—40°; wenn man von dem ursprünglichen Saft ausgeht oder den neutralisierten Saft wieder mit Zitronensäure schwach ansäuert, wird das Konzentrieren gut vertragen.

Delf (1115), die sich eingehend mit dieser Frage befaßt hat, fand, daß der natürlich saure Apfelsinensaft unbedenklich eine Stunde auf 70—100° erhitzt werden kann und daß selbst ein einstündiges Erhitzen auf 130° die Schutzdosis erst verdoppelte. Im Apfelsinensaft ist die Widerstandsfähigkeit des Komplettins also doppelt so groß wie in Rübenpreßsaft. Aber auch nach Abstumpfen der Säure auf die geringe Azidität der Gemüsepreßsäfte ($p^H$ = 5,2 — 6,8) blieb die Widerstandsfähigkeit des C gegen Erhitzen voll erhalten, hat also seinen Grund nicht in der stark sauren Reaktion des Saftes. In Büchsen eingelötete und 20—30 Minuten auf 80—100° erhitzte Apfelsinen hatten ihre Schutzkraft noch nach fünf Monaten voll erhalten.

Sonst scheint das Aufbewahren der antiskorbutischen Eigenschaft nicht zuträglich zu sein. Denn diese wird durch längeres Aufbewahren vernichtet sowohl in Kohlpreßsaft (105) als in Zitronensaft (794, 1066) und in Orangensaft (751). Doch wird man die Ursache hierzu vielleicht weniger in einer ursprünglichen Unbeständigkeit des Komplettins, als vielmehr in dessen Empfindlichkeit gegen die oxydierende Einwirkung des Luftsauerstoffs zu suchen haben. Daher stammt wohl auch das Resultat bei den Versuchen von Delf und Skelton (812), wonach die Aufbewahrung von Trockenkohl in 2—3 Wochen den C-Gehalt um etwa 90% herabsetzt und in etwa 3 Monaten vollkommen vernichtet.

Besonders empfindlich scheint das Komplettin in gekeimten Samen zu sein. Wir haben wiederholt erwähnt, daß es da schon durch kurzes Kochen zerstört wird, und auch Trocknen vernichtet es vollkommen (102, 1166, 1345). Aber auch das Wiederquellenlassen von anderen getrockneten Vegetabilien scheint C sehr stark zu schädigen (1199).

Durch Trocknen der Milch soll die Wirksamkeit derselben nach Barnes und Hume auf etwa zwei Fünftel herabgesetzt werden. Doch ist dies wohl in erster Linie von der benutzten Methode abhängig, denn nach Heß und Unger (899) ist die nach dem Verfahren von Just-Hatmaker innerhalb weniger Sekunden bei 116° in ein staubtrockenes Pulver verwandelte Milch immer noch voll wirksam. Hier in Deutschland soll dasselbe Resultat durch die Zetror-Apparate der Firma Benno Schilde A.-G. geleitet werden (1558). Besonders für Milch ist das Krause-Verfahren (1559) erdacht, das nach den Schilderungen wohl mit dem Amerikanischen identisch sein wird.

Nach Heß und Unger (751) sollen auch die wirksamsten Gemüse beim Trocknen unwirksam werden, und Erich Müller (800) führt den Ausbruch von Skorbut in dem Rummelsburger Waisenhaus auf die Verwendung von zweifach pasteurisierter Milch und Dörrgemüse des Handels, besonders da das letztere vor dem Trocknen blanchiert sei und seinen Basenüberschuß eingebüßt habe, zurück. Die Heilung erfolgte auf die Verwendung von nur einmal pasteurisierter Milch und frischen Gemüsen. (Ob die Milch ein- oder zweifach pasteurisiert worden ist, dürfte ziemlich gleichgültig sein, da auch schon das einfache Pasteurisieren den geringen C-Gehalt in der Milch vollständig vernichtet. Berg.)

Daß die Unsitte des Blanchierens bei der Herstellung von Gemüsekonserven überhaupt und besonders von Dörrgemüsen hier in Deutschland tatsächlich gefahrbringend ist, ist selbstverständlich, da abgesehen vom Basenüberschuß das Komplettin C wie auch B und das Antineuritikum D in Wasser leicht löslich sind und deshalb in erster Reihe beim Abbrühen mit ausgelaugt werden (899, 1087, 1278).

### 5. Konstitution des antiskorbutischen Komplettins C.

Man mag es dem Chemiker verzeihen, wenn er dem Reiz nicht widerstehen kann und angesichts der mitgeteilten Tatsachen unwillkürlich seine Schlüsse über die Konstitution auch von Verbindungen zieht, die noch nie isoliert worden sind. Das Verhalten des Komplettins C ist aber so charakteristisch, daß man mit ziemlicher Sicherheit wenigstens eine Eigentümlichkeit der Konstitution voraussagen kann. Zunächst ist das Komplettin empfindlich gegen Wärme. Wir haben da eine reiche Auswahl von chemischen Veränderungen, die durch Erwärmen spontan eintreten können. Ich nenne hier nur

einige. Ketone und Aldehyde können sich zu den entsprechenden Enolformen umlagern. Alkohole mit mehreren Hydroxylgruppen in mindestens γ-Stellung zu einander oder Oxysäuren, in welchen Hydroxyl und Karboxyl ebenfalls mindestens durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, und ebensolche Aminosäuren können sich unter Abspaltung von Wasser oder Ammoniak und Ringschließung zu inneren Anhydriden umbilden usw. Ungesättigte Verbindungen, besonders solche mit zwei konjugierten, d. h. durch eine einfache Bindung getrennten Doppelbindungen nehmen beim Erwärmen sehr leicht Wasser auf unter Bildung von einfach ungesättigten Verbindungen usw.

Die außerordentliche Empfindlichkeit der Substanz gegen Oxydation haben wir schon erwähnt: bei der Aufbewahrung von Flüssigkeiten, noch mehr von getrockneten Substanzen bei Anwesenheit von Feuchtigkeit und Luft oder bei direkter Oxydation z. B. mit Wasserstoffsuperoxyd, wird das Komplettin inaktiviert. Auch diese Tatsache erlaubt mehrere Schlüsse auf die Konstitution. Zunächst können gewöhnliche leichtoxydable Atomgruppierungen vorhanden sein, wie Keto- oder Aldehydgruppen. Dann kann man auch an das Vorkommen von Doppelbindungen denken, die unter Umständen ebenfalls leicht oxydabel sind. Besonders empfindlich sind auch dier die konjugierten Doppelbindungen, die schon geringe Spuren vorhandenen Wasserstoffsuperoxyds zu Dioxyenbindungen umwandeln: $R \cdot CH : CH \cdot CH : CH \cdot R' + HO \cdot OH = R \cdot CH_2 \cdot CH(OH) : CH(OH) \cdot CH_2 \cdot R'$.

Für derartige konjugierte Bindungen ist es nun charakteristisch, daß sie bei längerer Aufbewahrung in Gegenwart von Feuchtigkeit und Luft, schneller bei etwas erhöhter Temperatur aus der Feuchtigkeit entstehende Spuren von Wasserstoffsuperoxyd anlagern und so allmählich in einen ganz neuen Körper übergehen. Begünstigt wird dies, wenn entweder der Körper selbst als Katalase dienen kann, wie wir so überaus häufig bei den Terpenderivaten kennengelernt haben, oder wenn andere sauerstoffübertragende Körper sich in dem Gemisch befinden. Das ist aber gerade sowohl bei den Vegetabilien als auch bei den meisten frischen tierischen Geweben der Fall: bei beiden Klassen finden wir einen größeren oder geringeren Gehalt an Katalase, außerdem aber bei den tierischen Geweben den Blutfarbstoff und bei den pflanzlichen das Chlorophyll, die beide sauerstoffübertragend wirken.

Wir haben schon gesehen, daß ein schnelles Erhitzen auf höhere Temperatur und danach folgendes Trocknen bei niedriger Temperatur die Haltbarkeit des Produktes sehr günstig beeinflußt und haben schon daraus den Schluß gezogen, daß bei der Zersetzung des Komplettins in dem Trockenpräparate ein Enzym vielleicht beteiligt ist. Wir haben gesehen, daß ein langandauerndes Erhitzen auf nur 30—40° schwerer schädigt als selbst ein einstündiges Kochen. Wir haben gesehen, daß die Substanz gegen den Luftsauerstoff empfindlich ist, daß diese

Empfindlichkeit aber herabgesetzt wird, falls die Luft vollkommen trocken ist (1304). Aus allem wird uns dann der Schluß nahegelegt, daß in dem Komplettin C wahrscheinlich eine konjugierte Doppelbindung vorhanden ist. Auch die Inaktivierung bei Temperaturen über 110° spricht hierfür, denn manche Diën-Verbindungen gehen bei höherer Temperatur in Monin-Verbindungen ($-CH=CH-CH=CH_2-$ in $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$) über. Auch das Verhalten der Substanz gegen das ultraviolette Licht spricht hierfür. Beim Einwirken von ultravioletttem Licht auf feuchte lufthaltige Substanzen entsteht wiederum Wasserstoffsuperoxyd, das aber in schwachsauren Lösungen sich verhältnismäßig sehr beständig zeigt, in alkalischen Lösungen aber äußerst unbeständig ist und selten zu spontaner Zersetzung neigt. Zilva (916) gibt aber gerade an, daß ultraviolettes Licht in schwachsaurer oder eben neutraler Lösung ziemlich ohne Einwirkung auf das antiskorbutische Komplettin ist, das aber bei schwachalkalischer Reaktion rasch zerstört wird.

Das hindert natürlich nicht, daß außerdem in der Substanz noch besonders reaktionsfähige Gruppen vorhanden sind, die durch das Erhitzen in anderer Weise inaktiviert werden können.

Sonst wissen wir über die Natur des antiskorbutischen Komplettins nur Negatives zu sagen. Delf (806) hat wohl einmal die Vermutung ausgesprochen, daß hier nur ein besonderes Enzym vorläge, weil es schon gegen Temperaturen empfindlich ist, die das Eiweiß denaturieren. Aber es ist ebenso empfindlich außerhalb des lebenden Organismus für die optimalen Temperaturen der Warmblüter, weshalb die Ursache der Inaktivierung durch Hitze jedenfalls eine andere sein muß. Fürst (187, 203) sagt auch schon, daß dieses Komplettin weder mit den bekannten Eiweißarten, Fetten, Kohlenhydraten, Salzen, noch mit Enzymen identisch sein kann.

Funk (205) neigte vielleicht anfangs zu der Meinung, daß C mit seinem Vitamin identisch sei, und Freise (391) betrachtet es wenigstens als verwandt mit den Vitaminen. Gestützt wurde diese Annahme teils durch das häufige Vorkommen von Beriberi zusammen mit Skorbut (1165), teils auch dadurch, daß bei der Darstellung der Vitamine geringe C-Mengen mit diesen mit niedergeschlagen werden. Später hat sich aber mit vollkommener Sicherheit ergeben, daß von einer Identität dieser beiden Komplettinklassen gar nicht die Rede sein kann, dazu sind ihre chemischen Eigenschaften, vor allem aber ihre physiologischen Wirkungen gar zu verschieden.

Die Nichtidentität mit dem fettlöslichen Komplettin A geht aus einer ganzen Reihe Arbeiten hervor (491, 750, 751, 754, 805, 831, 1194), ebenso die Nichtidentität mit B (491, 1116, 1153, 1194). Vorläufig können wir also über das Wesen des antiskorbutischen Komplettins gar nichts sagen.

## 6. Physiologische Folgen von C-Mangel.

### a) Das klinische Bild.

Bei Mangel an C in der Nahrung entsteht also eine charakteristische Erkrankung, der Skorbut. In leichten Fällen subakuter oder chronischer Natur kann und wird Skorbut häufig mit anderen Krankheiten verwechselt werden; so sind viele Fälle von leichtem kindlichen Skorbut mit Rachitis verwechselt worden. Das Anfangsstadium ist durch anämische und kachektische Erscheinungen charakterisiert, wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schlafsucht, Unlust und Unfähigkeit zur Arbeit, tiefernste Stimmung, leichtes Weinen usw. Die Abmagerung schreitet rasch vor, wobei die Haut anämisch und welk und auffallend trocken wird. Dazu gesellen sich Schmerzen in den Gelenken, besonders in den der unteren Extremitäten. Auf diesem Stadium kann die Krankheit längere Zeit stillstehen, und da sich im Wachstumsstadium bei den Kindern dazu Störungen in dem normalen Verknöcherungsprozesse gesellen, ist es nicht merkwürdig, wenn die Krankheit mit beginnender Rachitis verwechselt wird. Das Charakteristische aber ist schon in diesem Stadium das Auftreten von hämorrhagischen Erscheinungen, die in subakuten und chronischen Fällen große Ähnlichkeit mit der Purpura besitzen.

In den typischen Fällen setzt schon nach 2 Wochen die hämorrhagische Diathese, gewöhnlich mit einer sehr charakteristischen Zahnerkrankung ein: das Zahnfleisch wird von den Rändern aus bläulich, schwillt stark an und hebt sich an den Zähnen und zwischen denselben wulstartig ab. Diese Wülste sind äußerst empfindlich, bluten bei geringster Berührung und fangen an zu ulzerieren. Mit der zunehmenden Geschwulstbildung wird das Zahnfleisch nekrotisch und färbt sich teils weißlich, teils schwärzlich braun und die Ulzerationen bedecken sich mit übelriechenden weißgrauen Massen. Die Zähne lockern sich und werden kariös, ein Kauen wird unmöglich und starker Foetor ex ore tritt auf. Im Gegensatz zu Purpura, wo die Affektionen allmählich auf das ganze Zahnfleisch und die übrige Mundschleimhaut übergreifen, halten sie sich bei Skorbut streng an die Umgebung der Zähne und alter Zahnwurzeln, daß man unwillkürlich das Gefühl bekommt, daß Übel ginge von den Zähnen aus. Höchstens tritt ein leichter Stomatitis mit etwas Schwellung und unbedeutender Blutung auf. Bei schwereren Fällen zeigen sich dann unter leichten Fiebererscheinungen andere hämorrhagische Zustände: Purpuraflecken mit lichen- oder herpesartigen Exantemen untermischt, große Ekchymosen, aber auch nichthämorrhagische Blasen. Die Exanteme neigen im Gegensatz zu Purpura stark zu Ulzerationen und bilden große, schwer heilbare, bisweilen auch tieffressende Geschwüre, die später bei dem Ausheilen in den Gelenken häufig Veranlassung zu derben Narbenbildungen mit dauernden Kontrakturen geben.

Auch sonst können Blutungen in den verschiedensten Teilen des Organismus vorkommen, die bei oberflächlicher Lage sehr leicht vereitern, sehr schmerzhaft sind und oft von hohem unregelmäßigen Fieber begleitet werden. Eventuell vorhandene Knochennarben erweichen, und häufig erkranken sowohl Knochen als Knorpel der Gelenke, wodurch ein Austrocknen der Gleitflächen verursacht wird und zu dauernder Steifigkeit führen kann. Die Knochenerkrankungen können so weit gehen, daß eine vollständige Lösung der Epiphysen stattfindet. Bisweilen, und dann gewöhnlich frühzeitig, können regelrechte hämophilieartige Blutungen der Schleimhäute, besonders Nasenbluten einsetzen.

### b) Das pathologisch-anatomische Bild.

Während die hämorrhagischen Erscheinungen unschwer durch eine Alteration der feinsten Kapillarwände, wohl auch wie bei Hämophilie in eine Veränderung des Gerinnungsmechanismus des Blutes erklärt werden können, hat man für die charakteristischen Knochenerkrankungen, die noch nach Jahrtausenden an den Skeletten überstandene oder tötliche Skorbutanfälle zu diagnostizieren erlauben, noch gar keine Erklärung. Sonstige Organveränderungen spezifischer Natur sind nicht vorhanden. Das Atrophieren der Drüsen wie die allgemeine Abmagerung finden wir ja ganz allgemein bei schweren Unterernährungszuständen; sie lassen sich leicht dadurch erklären, daß die skorbutogene Nahrung gewöhnlich auch sehr arm an B ist, bilden also keine für C-Mangel eigentümliche Erscheinungen. Ödeme sind hier wie bei den meisten Mangelkrankheiten häufig, können aber nicht als ein Charakteristikum für Komplettinmangel angesehen werden.

Eine Folge der Atrophie der Drüsen ist das Daniederliegen der Sekretion sämtlicher bei der Verdauung beteiligten Drüsen. In schwereren Fällen herrscht vollständige Achylie und sehr spärliche Speichelabsonderung, wobei der Speichel gewöhnlich stark sauer reagiert (640). Hierdurch wird natürlich das Auftreten von Magen-Darmerkrankungen als interkurrente Erscheinung begünstigt, wie auch andererseits alles, was stärkere Anforderungen an den Körper stellt, für die Krankheit prädisponierend wirkt, so besonders Darmstörungen (1066), Kalorienmangel der Nahrung oder fieberhafte Erkrankungen (1009) sowie starkes Wachstum (1087, 1278). Hier wie bei den anderen Mangelkrankheiten bilden wiederum die Nebennieren eine Ausnahme, indem sie hypertrophieren und dabei teilweise, besonders in der Gegend der Rinde, fettig degenerieren (1177, 1222).

Abgesehen von der für die hämorrhagische Diathese, ganz besonders in deren hämophilen Formen charakteristischen Mangel an Blutplättchen, ist das Blutbild ziemlich unverändert. Ziemlich regelmäßig findet man allerdings ein Absinken der Hämoglobinmenge (1242), wie sie auch sonst für anämische Zustände

charakteristisch ist, und eine Erhöhung der Harnstoffwerte (577). Trotz der stark herabgesetzten Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen führt auch der C-Mangel keine Veränderung in den serologischen Konstanten des Blutes herbei (917, 1222).

In dem Stoffwechsel findet man gewöhnlich eine negative Stickstoffbilanz und wenigstens in akuten Fällen eine Retention von Phosphor und Kalk, welche Erscheinungen jedoch nichts für C-Mangel allein Charakteristisches darstellen. Eigentümlich ist bei allen Erkrankten wenigstens anfangs, solange die Teilnahmslosigkeit nicht zu groß geworden ist, eine ausgeprägte Gier nach frischen Nahrungsmitteln, sei es Fleisch, Milch, Frucht oder Gemüse (1009), und Mc Clendon (1129) hat wohl vollkommen recht, wenn er darauf hinweist, daß dieses intensive Verlangen, das sich besonders auffällig bei der Ernährung der amerikanischen Soldaten im Schützengraben mit den eisernen Rationen zeigte und höchstens eine dreitägige Benutzung derselben (sie bestanden aus Schokolade, Eiern, Trockenmilch und Zucker, die zu einer Art Zwieback verarbeitet waren) ermöglichte, im freien Naturzustande sicherlich von höchstem Wert für die Erhaltung von Menschen und Tieren sein muß.

Dabei ist der Bedarf an antiskorbutischem Komplettin sehr verschieden: Der Präriehund (1300) wie auch die Ratte haben nur äußerst geringen Bedarf an C und können längere Zeit mit einer vollkommen C-freien Nahrung ohne Schädigung auskommen, während andere Nager, wie Kaninchen oder gar Meerschweinchen, äußerst empfindlich gegen C-Mangel in der Nahrung sind. Sehr bezeichnend ist, daß nach Harden und Zilva (1105) die Schutzdosis die gleiche ist für ein Meerschweinchen von wenigen 100 g Gewicht und einen Affen von 2—3 kg Körpergewicht. Außerdem aber scheinen auch besonders jugendliche Individuen ein und derselben Art einen verschiedenen Bedarf zu haben, was manchen Verfasser zu der Annahme geführt hat, daß die jungen Tiere bei ihrer Geburt von der Mutter einen verschieden großen Reservevorrat an C mit auf die Welt bringen, je nachdem die Nahrung der Mutter mehr oder minder reich an C gewesen ist.

### c) Wechselwirkung zwischen C und Mineralstoffen.

Unsere Ausführungen sollten unvollständig sein, wenn wir nicht auch hier darauf aufmerksam machten, daß für das volle Auswirken von C eine richtige Zusammensetzung der Mineralstoffe in der Nahrung notwendig ist. Holst und Frölich (65) geben zwar an, daß Kalksalze ohne C-Zufuhr gegen Skorbut unwirksam sind, aber ebenso verhindert Kalkmangel eine schnelle und vollständige Wirkung von C.

Sicherlich trägt zum Ausbruch der Krankheit auch der Umstand bei, daß die meisten Nahrungsmittel, die skorbutogen wirken, gleichzeitig Mangel an

unorganischen Basen aufweisen. Wenn Fürst (102) sagt, daß auch Nahrungsmittel mit alkalisch reagierender Asche Skorbut verursachen, liegt ein Irrtum für diese Annahme eine Bedeutungslosigkeit der unorganischen Basen zugrunde. Die von Fürst zitierten Aschenanalysen sind samt und sonders falsch gewesen, denn neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die angeführten Nahrungsmittel (Erbsen, Linsen, Mandeln) alle Säureüberschuß besitzen, der besonders bei den Hülsenfrüchten sehr groß ist. Dagegen steht eine Angabe von Funk (527), wonach in gewissen Fällen Zufuhr von Natriumbikarbonat den skorbutösen Zustand verbessert. Auch einige Erscheinungen pathologisch-anatomischer Art, besonders die Knochenerkrankungen und die Ödembildung, deuten auf ein Beteiligtsein von Azidosis beim Zustandekommen des Krankheitsbildes.

Florence (1156) stellt in einer kleinen Arbeit spekulativer Natur die Behauptung auf, daß beim Zustandekommen von Skorbut und Barlow auch ein Mangel an Schwefel eine Rolle spielen könnte. Wenn der Verfasser auch seine Behauptungen durch keinerlei Versuche stärken kann, mag doch etwas Wahres auf dem Grunde liegen, insofern, daß manche der skorbutogenen Nahrungsmittel, besonders die Getreidearten, durch Cystinmangel insuffizient sind, andere wie Fleisch beim höheren Erhitzen einen Teil ihres Schwefels abgeben und ebenfalls insuffizient werden können, wodurch die Unterernährung zum Teil miterklärt werden kann.

### d) Purpuraformen und C-Mangel.

Auch die verschiedenen purpuraartigen Erkrankungen, besonders Purpura simplex, werden wohl heutzutage von den Physiologen alle als Folge einer chronischen Unterernährung hinsichtlich C aufgefaßt. Darauf deutet vor allem, daß bei der letztgenannten Krankheit die Behandlung (abgesehen von den zur Erhöhung der Blutgerinnungsfähigkeit symptomatisch benutzten Einspritzungen von Serum, Gelatine oder Kalksalzen, über deren Wert die Meinungen noch sehr geteilt sind) rein diätetischer Natur ist, wobei vor allem Zitronen und andere rohe Früchte, Salate und grüne Gemüse die Hauptrolle spielen. Purpura simplex kann sogar ambulatorisch behandelt werden, während die hämophilieartige Purpura haemorrhagica zur Verhinderung größerer Blutergüsse stets strenge Bettruhe nötig macht.

## 6. Wirkungsweise des antiskorbutischen Komplettins.

Über den Mechanismus der C-Wirkung im Organismus können wir nicht einmal Vermutungen aussprechen. Wahrscheinlich liegt auch beim Skorbut ein Gemisch mehrerer Ursachen vor; so deutet die eigenartige „Brüchigkeit" der Gewebe, wodurch die Hämorrhagien zustande kommen, sicherlich auf eine Mitbeteiligung von Azidosis hin. Dies kann jedoch nicht das hauptsächliche

Moment sein, denn Skorbut kann, wie wir mehrfach gesehen haben, auch bei sehr basenreicher Ernährung auftreten.

Das Auftreten der charakteristischen Knochenerkrankungen zeigt ja eine gewisse Ähnlichkeit mit den Erscheinungen, die wir schon bei A-Mangel in der Nahrung kennengelernt haben. Aber einerseits ist die Ähnlichkeit doch nur sehr oberflächlich, andererseits sind die beiden Komplettine, besonders durch ihr Verhalten gegen Alkalien, zu gut voneinander getrennt. Eher könnte man dann eine Azidosis als Ursache von den Knochendeformationen annehmen, aber die Azidosis haben wir ja schon als hauptsächliches Moment ausschließen müssen.

Die negative Stickstoffbilanz, die Ulzerationen usw. könnten ja auf eine Beteiligung seitens des Wachstumskomplettins B deuten, doch haben wir schon oben zeigen können, daß dies nicht immer in Frage kommen kann.

Das Krankheitsbild ist also ein wohlcharakterisiertes, das nur auf Mangel an einem unbekannten Stoff oder einer Stoffklasse, eben dem Komplettin C, zurückgeführt werden muß. Wie man aber die Haupterscheinungen, die wir als teilweise Dekomposition bezeichnen könnten, einheitlich aus einem Gesichtspunkte aus erklären sollen, bleibt vorläufig ganz rätselhaft.

Kapitel VII.

# Die Ödemkrankheit.

## 1. Klinisches Bild.

Das Ödem haben wir bei den vorhergehenden Mangelkrankheiten häufig genug als ein nebenhergehendes Symptom kennengelernt, das jedoch unter Umständen derartige Ausmaße gewinnen kann, daß es vollständig, wie z. B. bei der feuchten Beriberi, das ganze Krankheitsbild beherrscht. Wir haben aber immer wieder betont, daß dieses Symptom mit der eigentlichen Krankheit an sich nicht zu tun hat, sondern eine Folge von Nebenumständen sein muß. Da aber viele Tatsachen dafür sprechen, daß die Ödeme unter Umständen durch Mängel in der Ernährung entstehen, und man gar während des Krieges zum mindesten in Frankreich und vor allem in Mitteleuropa das sog. Hungerödem als Folge der Kriegsernährung aufgefaßt hat, müssen wir dieses hier als selbständiges Krankheitsbild etwas eingehender betrachten. Die Erfahrungen von den vorhergehenden Akomplettinosen werden uns dabei häufig von großem Nutzen sein können, wie andererseits eine genaue Betrachtung des Hungerödems bei der Beurteilung der Ätiologie eben der genannten Akomplettinosen nur von Vorteil sein kann.

Wenn wir von dem lokalen, durch lokale Ursachen oder durch Nervenerkrankungen wie Hysterie bewirkten Ödem absehen, können wir nach alter Gepflogenheit mit drei Arten von Ödem oder Hydrops rechnen, die jedoch häufig genug ineinander übergehen, wenn sie auch in einzelnen Fällen eine besondere typische Gestalt annehmen können. Wir haben da zunächst das renale Ödem, das auf einer Verstopfung der Nierenkanäle z. B. infolge degenerativer Veränderungen in dem Drüsengewebe, seltener durch grobe mechanische Verschlüsse, z. B. durch Nierensteine, beruht. Als zweite Form kommt das Stauungsödem in Betracht, das durch eine Insuffizienz der Arterienwandungen, sei es durch organische Veränderung der Wandungen (hyaline Degeneration) oder durch ein abnormes Sinken des Blutdruckes hervorgerufen wird. Zum Teil kann das Stauungsödem auch durch eine mechanische Erschlaffung der Gefäßwandungen, besonders bei mangelnder Hilfe seitens der umgebenden Muskulatur zustande kommen, wie wir in den Fabriken oder auf den Bureaus als Folge

eines übermäßigen Stehens oder Sitzens häufig genug beobachten konnten. Bei langer Dauer des Stauungsödems kann dieses durch Rückwirkung auf das Herz, dem die Durchtreibung des Blutes durch die erweiterten schlaffen Gefäße eine gewaltige Mehrarbeit auflegt, in die dritte Form, in das kardiale Ödem, übergehen. Bei diesem versagt das Herz, sei es aus dem oben angeführten Grunde, sei es aus angeborener Schwäche oder wegen angeborener oder erworbener organischer Fehler, sei es endlich als Folgeerscheinung anderer Erkrankungen, Intoxikationen usw., die das Herz in Mitleidenschaft gezogen haben. Auf jeden Fall ist das Resultat eine ungenügende Durchtreibung der Blutmassen durch das Gefäßsystem.

Infolge der Stauung des Blutes beim Stauungs- oder kardialen Ödem oder der unerhörten Vermehrung der Blutmasse beim renalen Ödem werden die Gefäßwände wiederum geschädigt: sie lassen Serum durchtreten, das in die umgebenden Gewebe auswandert. Gewöhnlich wird diese ausgewanderte Flüssigkeit in dem ziemlich unbewegten Unterhautgewebe aufgespeichert, das dadurch ganz unförmlich aufschwellen kann, zum Teil bleibt die Flüssigkeit in den Geweben, die dadurch ebenfalls aufgedunsen werden. Schließlich kann die Flüssigkeit sich in die Körperhöhlen ergießen, in die Gelenkkapseln, in die Kopf-, Bauch- oder Brusthöhle, in den Herzbeutel oder die Lungen.

Die Ödeme, die wir im Vorhergehenden kennengelernt haben, gehören alle der Klasse der Stauungsödeme an. Nur in vereinzelten Fällen, z. B. bei schwerer Beriberi oder schwerem Skorbut, geht das Stauungsödem mehr oder minder plötzlich in kardiales Ödem über als ein Zeichen, daß jetzt das Herz am Ende seiner Kraft angelangt ist. Deshalb ist auch das Auftreten des kardialen Ödems bei der fulminanten Form von Beriberi ein Symptom, das zur schlechtesten Prognose berechtigt: jeden Augenblick kann der Tod infolge Herzstillstandes erfolgen. Die Ödemkrankheit, das hier in Deutschland sog. Hungerödem, bietet aber ein ganz anderes Bild als die vorher besprochenen Fälle, indem hier das Ödem als selbständige Krankheitsform auftritt. Wir wollen deshalb zunächst einen Blick auf die klinischen Symptome und die pathologisch-anatomischen Veränderungen werfen, die uns berechtigen, diese Krankheit als selbständiges Krankheitsbild zu betrachten. Zu Gebote stehen uns dabei eine ganze Reihe Untersuchungen, größtenteils ausgeführt von deutschen Forschern.

Nach Jansen (684, 1061) sowie nach Bürger (902, 1217) sind die hervorstechendsten Symptome außer den Wasseransammlungen in den Unterhautgeweben, Organen und Körperhöhlen Bradykardie, Anämie und Hydrämie, Polyurie und häufig Nykturie, niedriger Blutdruck bis 65 mm oder noch tiefer, Hemeralopie und Untertemperatur. Schittenhelm und Schlecht (909) heben außerdem die starke Pulsverlangsamung in Ruhe hervor. Gewöhnlich besteht auch hochgradige Abmagerung und starke Gewichtsverluste (902).

### 2. Pathologisch-anatomisches Bild.

Pathologisch-anatomisch wird als wichtigster Befund (909) der fast vollständige Schwund der Fettgewebe überall auch in den inneren Organen, sowie die Atrophie der parenchymatösen Organe (1037, 1061, 1240) hervorgehoben. Namentlich das Herz und die Leber sind sehr klein, bisweilen mit Anzeichen brauner Atrophie; dabei sind Leber wie Muskulatur gewöhnlich glykogenfrei. Jansen hebt besonders die Atrophie der Schilddrüse hervor. Die Tätigkeit der Hypophyse und der Nebennieren liegt danieder (1037, 1316); die Nebennieren sind meist vergrößert. McCarrison gibt sogar an, daß bei Ödemen die Nebennieren bis auf das Dreifache vergrößert werden können, wobei er allerdings zunächst Beriberi ins Auge faßt (1215).

Der Blutbefund wird vor allem durch die Hydrämie beherrscht. Infolgedessen ist der Brechungsindex stark herabgesetzt (716, 1217), so auch das spezifische Gewicht. Der Trockenrückstand kann für das Gesamtblut auf nur 15 bis 20% zurückgehen (1217); gewöhnlich wurde ein Wasserüberschuß von rund 10% des Normalen gefunden, wobei die Eiweißkonzentration relativ und absolut sinkt (716). Dagegen ist der Reststickstoff normal oder in etwa 30% etwas erhöht (716, 911, 1061, 1217). Feigl (716) fand bei gleichmäßiger Ernährung in Anstalten in rund 40% Hypoglykämie, während bei freier Ernährung das Verhältnis des Blutzuckers ganz wechselnd war. Schittenhelm und Schlecht fanden den Blutzucker meist normal, bisweilen aber auch bis zu 0,26% erhöht (911), während Jansen in einem Falle nur 0,03% fand. Die Fettsäuren im Blute sind erheblich erniedrigt (716), ebenso das Gesamtfett (1217). Der Harnstoffgehalt war nach Jansen (1061) normal. Der Lipoidphosphor ist vermindert (1061, 1217), der Säurephosphor vermehrt. Die Hämoglobinwerte wie die Zahl der weißen und roten Blutkörperchen wechseln sehr. Stets wurde der Azetongehalt im Blute etwas erhöht gefunden (716).

Nach Feigl (716) bestand gewöhnlich eine Erhöhung der Kreatinwerte, wenigstens zu Beginn der Krankheit, aber eine Senkung der Kreatininwerte im Blut; damit einhergehend wurden zumeist erhöhte Werte für Ammoniak gefunden. Das freie Cholesterin war im Blut fast allgemein vermehrt, aber nur relativ; absolut kann die Menge absinken. Cholesterinester fanden sich nur in abnorm geringen Mengen. Natriumchlorid, Kalzium, Sulfate zeigten bisweilen geringe Anstiege, von Kalzium wurden aber auch Minderwerte gefunden. Eisen und vor allem Kalium zeigten nicht unbeträchtliche Verminderung. (Wie wenig entspricht eine solche Arbeit unseren heutigen Anforderungen an Mineralstoffuntersuchungen!)

Über die Zusammensetzung des Harnes bei der Ödemkrankheit ist auffallend wenig veröffentlicht worden. Nur darin stimmen alle Untersuchungen

überein, daß die Harnazidität außerordentlich stark wechseln kann. Bei einer von mir selbst vorgenommenen Untersuchung fand ich sehr stark erhöhte Ammoniakwerte (bis 67% vom Gesamtstickstoff) bei herabgesetzten Harnstoffwerten und daneben etwas Azeton. Feigl (716) erwähnt noch, daß der Harn gewöhnlich Kreatin enthält.

Entsprechend der Atrophie der Drüsen besteht eine hochgradige Herabsetzung der Tätigkeit der Drüsen, die bei längerer Dauer bis zur Achylie gehen kann (902). Es ist dann selbstverständlich, daß neben der eigentlichen Erkrankung Störungen seitens des Magen-Darmkanals sehr häufig auftreten (902, 1037, 1056, 1217).

### 3. Prognose.

Die Prognose ist im allgemeinen gut, sofern nicht kardiales Ödem sich entwickelt, wo dann der Tod infolge Herzschwäche erfolgt. Als Heilmittel muß zunächst körperliche Ruhe (Bettruhe) als notwendig bezeichnet werden, dann eine Änderung der Diät, wobei aber die Meinungen über die notwendige Änderung ebensosehr auseinander gehen, wie wir es unten hinsichtlich der Zusammensetzung der krankmachenden Nahrung sehen werden. Der eine betont die Notwendigkeit von Verbesserung der Eiweißzufuhr, andere wollen die Zufuhr von Fett oder von Kohlenhydraten oder von allen beiden erhöhen. Einige betrachten die Vitaminzufuhr als gänzlich nutzlos, andere heben die Wichtigkeit einer genügenden B-Menge in der Nahrung hervor usw.

### 4. Stoffumsatz.

#### a) Stickstoffumsatz.

Gehen wir zum eigentlichen Stoffumsatz über, so finden wir bei Nixon (1258) die Angabe, daß Stickstoffgleichgewicht bestand. Jansen (1061) und Bürger (1217) fanden bei ungenügender Zufuhr von Fett und Kohlenhydraten eine negative Stickstoffbilanz, und der letztere will auch eine geringe Herabsetzung des Eiweißumsatzes beobachtet haben; dies kann vielleicht im Zusammenhang mit der von Schittenhelm und Schlecht (912) beobachteten Tatsache stehen, daß der Organismus des Ödemkranken einen intensiven Stickstoffhunger zeigt und deshalb die Werte der Ausnutzung des Stickstoffs verhältnismäßig sehr hoch sind. Im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel sind keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm nachgewiesen worden. Übereinstimmend wird dagegen die stark negative Kalkbilanz betont, wozu nach Bürger noch eine negative Phosphorbilanz hinzukommt.

#### b) Kochsalzumsatz.

Wie bei allen Ödemen hat sich das Interesse vor allem auf den Kochsalzumsatz gerichtet. Es zeigt sich dabei immer wieder bei den medizinischen

Veröffentlichungen eine tiefbedauerliche Unkenntnis längst bekannter Tatsachen über die Wirkungsweise der verschiedenen Ionen auf den Harnapparat. Seit über 30 Jahren wissen wir, daß das Natriumion sowohl auf die Tätigkeit der Urether wie auf die der Nieren lähmend einwirkt, und nach neueren Forschungen der amerikanischen Physiologen, die aber auch schon ziemlich alt sind, steht dasselbe auch für das Chlorion fest. Auch Röse (69, 70) hat experimentell nachgewiesen, daß bei einem kochsalzarmen Organismus Kochsalzgaben die Harnabsonderung vermindern. Die Befunde von Magnus-Levy (1163) bestätigen also nur längst bekannte Tatsachen. In meinen eigenen Arbeiten habe ich immer wieder darauf hingewiesen, daß die Kochsalzausscheidung stets nachhinkt, und daß bei Leuten, die an reichlichen Kochsalzgenuß gewöhnt sind, eine mehrmonatige bis jahrelange Kochsalzkarenz notwendig ist, um die im Körper angehäuften Kochsalzmengen zu entfernen. Daß also bei kochsalzreicher Diät entstehende Ödeme stets eine Zurückhaltung von Kochsalz im Körper herbeiführen werden, sollte eigentlich selbstverständlich sein. Tatsächlich wird auch von allen Verfassern übereinstimmend angegeben, daß beim Hungerödem Kochsalz zurückgehalten wird und daß beim Zurückgehen des Ödems eine starke Ausschwemmung von Kochsalz stattfindet. Die von Bürger (902) erwähnte Tatsache, daß bei der Entstehung der Ödeme trotz täglicher Zufuhr von 12 g Kochsalz immer noch Kochsalzhunger bestand, wird wohl dahin zu deuten sein, daß beim Entstehen dieses Ödems wie bei allen anderen auf einseitiger Ernährung gegründeten Krankheiten allmählich Appetitmangel oder gar Ekel vor der Nahrung auftritt, weshalb die Leute den Appetit durch starke Kochsalzgaben zu reizen versuchen.

Im übrigen scheinen bei der Ödemkrankheit hinsichtlich des Kochsalzstoffwechsels normale Verhältnisse vorzuliegen, und wenn Schittenhelm und Schlecht (910) bei dieser Krankheit eine gewisse Verschleppung der Ausscheidung finden, ist das nur noch ein Beweis mehr dafür. Nach den übereinstimmenden Versuchen von Knack und Neumann (639), Jansen (1061) sowie Rothstein (1032) bewirkt die isolierte Darreichung von nur Wasser oder nur Kochsalz weder eine Kochsalzretention noch eine Zurückhaltung von Wasser; erst wenn Kochsalz in Lösung gegeben wird, kann sowohl Wasser als Kochsalz zurückgehalten werden.

### 5. Ätiologische Bedeutung der Nahrung.

#### a) Die krankmachende Nahrung.

Über die Beschaffenheit der krankmachenden Nahrung gehen die Ansichten diametral auseinander. Wir finden wohl kaum eine Angabe, die nicht in einer anderen Arbeit bestritten wird. Dabei spielt offenbar die persönliche An-

schauung des Verfassers eine ziemlich ausschlaggebende Rolle: was der eine reichlich nennt, bezeichnet der andere als vollkommen unzureichend. Nach den meisten Verfassern (684, 902, 1217, 1258) soll die Kalorienzahl der krankmachenden Nahrung zu gering sein, aber nach Schittenhelm und Schlecht (912) trifft dies nicht immer zu. Sehr häufig findet man die Angabe, daß die Eiweißzufuhr zu niedrig gewesen ist (902, 912, 1196, 1225, 1258), wobei die Tagesmengen von 41—74 g schwanken. Aber nach Liebers (1079) war der Eiweißgehalt ausreichend: bei der Friedensernährung betrug die Eiweißzufuhr in der Heilanstalt Dösen 77,33 g, sank dann 1916 auf 50,53 g, betrug 1917 60,26 g und 1918 71,05 g.

Viele Verfasser neigen dazu, das Überwiegen der Kohlenhydrate in der Nahrung als schädlich zu betrachten (902, 1217), während Jansen (684) gerade durch Kohlenhydratzufuhr Heilung erreichte. Nach anderen war die Fettmenge ungenügend (912, 1064). Nach Bürger (1217) war ein Mineralstoffmangel nicht immer nachweisbar.

Die deutschen Verfasser betonen im allgemeinen (639, 902, 912, 1064, 1225, 1258), daß anscheinend kein Komplettinmangel herrschte, während besonders die Engländer Mangel an Ergänzungsstoffen in der Nahrung fanden (1037, 1056), und nach Bürger (1217) die Komplettinmenge an sich gering war und durch die Zubereitung der Nahrung vielleicht oft weiter geschädigt wurde. Kohman (1086) und Nixon (1258) betonen das Mißverhältnis zwischen dem Wasserreichtum der Nahrung und dem Mangel an festen Bestandteilen, und der erstere wie auch Dennton und Kohman (784) haben auch durch Ernährung mit Karotten selbst bei Zulage von viel Fett oder Stärke Wassersucht auftreten sehen, während Zulage von Kasein und Kalksalzen Heilung herbeiführte. Als typische Beispiele für die krankmachende Ernährung können die Angaben von H. de Waele (1196) und Bürger (902) dienen. Nach der ersteren bestand in einem französischen Altersheim die Nahrung aus Suppe und Brot, oder Suppe und Kartoffeln, sowie alle drei Tage Bohnen und Fett. Nach dem letzteren bestand die krankmachende Nahrung aus Brot, Gemüse und wenig Kartoffeln mit etwas Schweineschmalz und geringen Mengen Pökelfleisch oder Salzfleisch.

Als prädisponierend für die Krankheit wird übereinstimmend schwere Arbeit angegeben, und nach Bürger (902, vgl. 1217) wurden bei gleichem Kaloriengehalt der Nahrung die schwerer Arbeitenden, bei verschiedenem Kaloriengehalt die ärmlicher Ernährten zuerst von der Krankheit befallen. Prädisponierend wirken hier wie bei Skorbut überhaupt alle Umstände, die den Körperbedarf erhöhen (Arbeit, sehr kalte Witterung [639], fieberhafte Erkrankungen) usw. oder die Zufuhr beeinträchtigt (Magen-Darmstörungen).

### b) Die Kriegsernährung.

Wenn auch sporadische Fälle schon früher aufgetreten waren, trat die Ödemkrankheit epidemieartig erst im Sommer 1917 auf (1003), wo die Volksernährung durch Mangel an Fett, hochwertigem Eiweiß, Kartoffeln und frischen Gemüsen, dagegen durch das Vorwalten der Kohlrübe gekennzeichnet wurde. Auch in den folgenden Jahren stand die Volksernährung und besonders die Anstaltsernährung im Zeichen des allgemeinen Mangels an Fett, hochwertigem Eiweiß, Kartoffeln und frischen Gemüsen, während Getreideprodukte (teilweise entwertet! vgl. oben S. 158), Kohlrüben, elende sog. Suppenmehle oder Suppentafeln und Dörrgemüse überwogen. Um das Bild zu vervollständigen, muß man betonen, daß die Kohlrüben gewöhnlich, in den Anstalten wohl stets scharf, oft mehrfach abgebrüht wurden, und daß das Brühwasser weggegossen wurde, sowie daß bei der fabrikmäßigen Zubereitung des Dörrgemüses das frische Gemüse vor dem Trocknen einer Behandlung mit Dampf unterworfen wurde (1509). Wir müssen uns auch erinnern, daß der reichliche Genuß von Kohlrüben überaus häufig schwere Darmreizungen hervorrief, wodurch selbstverständlich die Ausnutzung der Nahrung verschlechtert wurde.

### c) Gefängniswassersucht.

Das sog. Hungerödem ist jedoch durchaus keine neue Erscheinung. Holst (65) hat schon 1907 darauf aufmerksam gemacht, daß noch im Anfang des 19. Jahrhunderts die Wassersucht in den Gefängnissen in Europa und Nordamerika (1554) die häufigste Erscheinung war, so daß bisweilen der Tod in Wassersucht den größten Prozentsatz der gesamten Mortalität unter den Gefangenen ausmachte. Und Bigland (1037), der Gelegenheit gehabt hat, die beiden Krankheiten zu vergleichen, stellt das unter den Kriegsgefangenen in Ägypten beobachtete Hungerödem mit dem seit langen Jahren als Folge der immer wiederkehrenden Hungersnöte in Indien sattsam bekannte Ödem bei Hungernden gleich.

### d) Schiffsberiberi.

Holst und Frölich (65) haben auf Grund der zeitgenössischen Berichte über das Gefängnisödem dieses als identisch mit dem sog. Schiffsberiberi angenommen, und zu demselben Resultat kommen Rumpel und Knack (571). Von dieser Krankheit gibt aber der beste und gründlichste Kenner Nocht (43) eine Schilderung, die in allem mit dem Symptomkomplex des Hungerödems übereinstimmt: die Krankheit verläuft stets chronisch, und auch in schnell verlaufenden Fällen dauert sie mindestens mehrere Wochen. Die ersten Symptome sind Brechreiz, Appetitlosigkeit, Verstopfung und allgemeine Mattigkeit, zu diesen charakterlosen Erscheinungen kommt dann Ödem, das

sich zunächst um die Fußknöchel zeigt und langsam, aber stetig nach oben erweitert. Die Kranken werden schließlich infolge der starken Schwellungen und durch das dadurch verursachte Herzklopfen und die Kurzatmigkeit bettlägerig, bis der Tod unter den Erscheinungen von Herzschwäche eintritt. Sehr häufig gesellen sich dazu starke Magenbeschwerden, Schmerzen und selbst Bluterbrechen. Von nervösen Symptomen ist Hemeralopie häufig, dazu auch leichte Parästhesien in Unterschenkeln und Füßen. Dagegen sind echte Paresen selten und können vielleicht als ein Einschlag von Beriberi betrachtet werden, wie ein leichter Bläschenausschlag im Munde ebenso wie bisweilen auftretende und auch beim Hungerödem beobachtete leichte Hämorrhagien jedenfalls auf eine Beimischung von Skorbut deuten. Das einzige, was eine Ähnlichkeit mit Beriberi ergibt, ist das Auftreten der Parästhesien, die jedoch durchaus nichts Charakteristisches sind. Jeder hat wohl bei längerem Stillsitzen, besonders bei erzwungener Haltung, also bei Stauung, bei sich selbst das Auftreten derartiger Parästhesien bemerkt, die sich auch bei vollkommen Gesunden dann bis zur Unerträglichkeit steigern können.

Wie wir sehen, ist diese Schilderung von der Schiffsberiberi geradezu ein Plagiat von der vorhergehenden Schilderung des Hungerödems. Es kann wohl deshalb kein Zweifel herrschen, daß Gefängniswassersucht, Schiffsberiberi und die Ödemkrankheit der Kriegsjahre oder der indischen Hungerjahre eine und dieselbe Krankheit ist. Dies wird auch durch den Heilungsverlauf bestätigt: auch bei der Schiffsberiberi ist Bettruhe die erste und Kostveränderung die zweite Hauptbedingung. Genau wie bei der Ödemkrankheit erholen sich dabei die Patienten erstaunlich rasch, daß sie spätestens in 8—14 Tagen entlassen werden und in leichteren Fällen sogar schon nach 4—5 Tagen Schiffsdienst tun können. Auch Nocht (74) machte schon 1908 auf der ersten Tagung der Deutschen Tropenhygienischen Gesellschaft darauf aufmerksam, daß auch auf dem Lande hier in Deutschland schon damals nicht zu selten Erkrankungen vorkamen, die durchaus der Schiffsberiberi ähnlich waren und auf mangelhafte Ernährung zurückzuführen seien.

A. W. Mc Cann (1554) gibt eine ergreifende Schilderung von dem Schicksale des deutschen Hilfskreuzers „Kronprinz Wilhelm", der nach 255 Tage glücklicher Kaperfahrt sich in Nordamerika internieren lassen mußte, weil das Schiff durch die Verheerungen der Schiffsberiberi manöverierunfähig wurde. Der Verfasser ist aber im Irrtum, wenn er glaubt, die Mannschaft wäre durch Vollweizen zu retten gewesen: statt der Ödemkrankheit wäre dann der Skorbut gekommen. Das Schiff wurde von der Konservenindustrie besiegt!

Auch die Nahrung, die auf Schiffen zu Schiffsberiberi führt, ist durchaus mit der verwandt, die das Hungerödem verursacht: Mehl und Brot, weniger

Erbsen oder Bohnen, getrocknete Kartoffeln, Büchsen- oder Salzfleisch und Gemüsekonserven. Gerade wie in Deutschland setzt die Krankheit gewöhnlich erst dann auf den Schiffen ein, wenn der Vorrat an frischen Kartoffeln zu Ende gegangen und die Mannschaft auf den Genuß von Trockenkartoffeln eine Zeitlang angewiesen gewesen ist. Holst und Frölich (65) und Schaumann (122), die auch hierauf aufmerksam machen, heben dabei hervor, daß die stete Ernährung mit konservierten Nahrungsmitteln der Mannschaft bald so zuwider wird, daß einzelne Leute sich nur noch an ganz gewisse Nahrungsmittel halten (besonders Speck, Brot und Fleisch, Gemüsekonserven), wodurch die an sich wenig Abwechslung bietende Nahrung noch einseitiger wird. Dasselbe ist auch bei sehr vielen Ödemkranken in Deutschland nachgewiesen worden, und jeder Arzt kann wohl aus eigener Praxis eine lange Reihe von neurasthenischen Patienten aufzählen, die in dieser Weise eine äußerst einseitige Diät führen, weil sie der Meinung sind, daß sie andere Speisen nicht vertragen können.

Wenn Ameulle (1228) noch 1920 behauptet, die Ödemkrankheit sei in Deutschland nur in den Kriegsgefangenenlagern zu finden gewesen, kann man diese grobe Unwahrheit nur als einen Ausfluß der Kriegspsychose betrachten, der leider auch andere Wissenschaftler von Ruf geopfert haben.

### 6. Beitragende Ursachen zur Ödemkrankheit.

#### a) Mikroorganismen.

Gewiß sind einzelne Stimmen laut geworden, die auch das Hungerödem als eine bakterielle Infektion betrachtet wissen wollen, aber der Zusammenhang zwischen Krankheit und Nahrung ist doch zu offenbar, als daß diese Meinung sich hätte durchsetzen können.

Jürgens (506) betrachtet die Ödemkrankheit als eine direkte oder indirekte Folge einer Infektion, indem durch die einseitige Ernährung Magen-Darmstörungen entstehen, wodurch die entstehenden Mikroorganismen entweder direkt eindringen oder Toxine produzieren sollen, die ihrerseits in den Körper eindringen und durch Schädigung der Gewebe das Entstehen des Ödems bedingen sollen.

Entsprechend dem damaligen Stande der Komplettinlehre läßt Nocht (637) es unentschieden, ob es sich bei der Schiffsberiberi um eine besondere Form von Unterernährung, um eine Intoxikation durch verdorbene Nahrungsmittel oder andere Gifte, oder um eine Autointoxikation handelt. Wuth (880) nimmt als Ursache ein echtes Toxin an, das von dem Hämotoxin zweifellos vollkommen verschieden und besonders durch ausgesprochene Lezithinophilie gekennzeichnet sein soll. Für ein lokales Ödem, das Glaukom, nimmt Smith (479) ebenfalls ein Autotoxin als direkte Ursache an.

### b) Mangelhafte Energiezufuhr.

Im allgemeinen neigt man dazu, die kalorische Unterernährung und den dadurch bewirkten Abbau und Zerfall der Körpergewebe als ein Hauptmoment zu betrachten (684, 902, 1217). Aber andererseits haben wir gesehen, daß auch bei kalorisch voll ausreichender Nahrung die Ödemkrankheit auftreten kann, weshalb dieses Moment höchstens eine Nebenrolle spielen kann, indem es prädisponiert und die tatsächliche Noxe unterstützt. Auch allgemeine Unterernährung (639, 912, 913) wird als Ursache angegeben, kann aber aus demselben Grunde nur als ein beitragender Faktor angesehen werden. Dagegen führt reines Hungern nicht zu Ödem. Während einige Verfasser Eiweißmangel (1086) oder Insuffizienz des Nahrungseiweißes (784, 902) als Grundursache betrachten, wird dieses von anderer Seite (1078, 1196) wiederum bestritten. Einer betrachtet die zu geringe Kohlenhydratmenge als Hauptfehler der Nahrung (1061), während andere (902) von zu großem Kohlenhydratreichtum sprechen. Bürger (1217), der die kalorische Unterernährung als Hauptursache ansieht, meint ebenfalls, daß der einseitige Kohlenhydratreichtum in der Nahrung infolge seiner wasserspeichernden Wirkung die Entstehung der Krankheit begünstigen könnte (die Kohlenhydrate werden doch im Körper nicht gespeichert und können also auch kein Wasser dort anziehen; im Gegenteil haben wir ja häufig das Vorkommen von Hypoglykämie konstatieren können). Während Maase und Zondek (1064) Fettmangel in erster Reihe für die Entstehung der Krankheit verantwortlich machen wollen, gibt Jansen (1061) an, daß die Fettzufuhr zwar bisweilen etwas gering war, sonst aber als normal bezeichnet werden mußte. Bigland (1037) spricht nur von unzureichender einseitiger Kost, ohne daß er näher die Mängel bezeichnet. Knack und Neumann (639) wollen die allzu reichliche Zufuhr von Flüssigkeit bei einseitiger Kost als ein Hauptmoment betrachten, und Kohman (1086) und Nixon (1258) schlagen in dieselbe Kerbe, ohne zu bedenken, wie unendlich viele Gewohnheitstrinker es gibt, die gewaltige Quantitäten Wasser oder andere Flüssigkeiten konsumieren, trotzdem aber (Gesundheit der Nieren vorausgesetzt!) nie ödematös werden. Dennton und Kohman (784) scheinen auch an die Möglichkeit von Kalkmangel in der Nahrung zu denken.

### c) Komplettinmangel.

Daß die meisten Forscher einen Mangel an Ergänzungsstoffen als ausgeschlossen betrachten (639, 902, 913, 1064, 1225, 1258), haben wir schon oben erwähnt, aber dabei scheint sehr häufig die Unbekanntschaft mit den Ergänzungskörpern den Verfassern einen Streich gespielt zu haben, indem offenbar dabei oft nur an Funks Vitamin gedacht ist. Manchmal allerdings steht

die Behauptung in striktestem Widerspruch zu den Angaben des Verfassers, so wenn z. B. Mangel an den „Vitaminen" bei einer Ernährung von Brot, Pökelfleisch, Salzfleisch, Schweineschmalz, offenbar abgebrühten Kohlrüben und wenig Kartoffeln, also einer fast von allen Ergänzungskörpern entblößten Nahrung, abgelehnt wird (902). Kohman (1086) lehnt den Mangel an A ab, da reichliche Butterzulage die Krankheit eher verschlimmerte, während reichliche B-Zufuhr keine Verstärkung des Hydrops hervorrief. Umgekehrt betont McCarrison (1240), daß Butter eine Substanz enthält, die antiödematös wirkt, und zwar ginge diese antiödematöse Substanz parallel dem A-Gehalte. Und an einer anderen Stelle betrachtet derselbe Verfasser den Mangel an B in der Nahrung als ganz besonders verhängnisvoll: dabei entständen fast immer Magen-Darmstörungen, aus welchen sich Dysenterie, Ruhr und schließlich Ödeme entwickeln (1056). Und Bürger (1127) verweist darauf, daß in der benutzten Nahrung, die zu der Ödemkrankheit führt, die Komplettinmenge im allgemeinen sehr gering ist und durch verschiedene Maßnahmen bei der Zubereitung (zu hohes oder zu langes Erhitzen, Abbrühen) dieser Gehalt noch weiter geschmälert werden kann, weshalb eine Beteiligung der „Vitamine" oder ihr Fehlen in der Nahrung als ätiologisches Moment nicht von der Hand gewiesen werden kann. Wenn Schlesinger (1165) auf das Vorkommen von Neuritiden, Nocht (l. c.) auf die Vergesellschaftung mit Skorbut aufmerksam machen, so folgt daraus ohne weiteres, daß Komplettinmangel wenigstens für die Begleitkrankheiten eine Rolle spielen müsse, also auch bei der Entstehung des Ödems selbst von Bedeutung sein könne. Zambrzycki (1162) betrachtet auch Hungerödem, Skorbut und Beriberi als kausalverwandte Ernährungsschäden, die alle dieselben Symptome enthalten, nur in verschiedener Stärke bei den verschiedenen Krankheiten: bei Beriberi treten die Paresen in den Vordergrund, beim Skorbut die hämorrhagische Diatese und bei der Ödemkrankheit die Wassersucht.

### d) Verwandtschaft der Ödemkrankheit mit dem Mehlnährschaden.

Mehrere Verfasser machen auf die offenbare Verwandtschaft der Ödemkrankheit mit dem Mehlnährschaden aufmerksam, so Bürger (902), Schittenhelm und Schlecht (913) und Maver (1225). In gewisser Hinsicht zeigt dann eine derartige Übereinstimmung ebenfalls in der Richtung, daß ein Mangel an Komplettinen beim Zustandekommen der Krankheit mitbeteiligt sei. Denn Funk (388) bezeichnet ausdrücklich die Mehlnährschäden als Avitaminose, wobei er diese Bezeichnung in der heute noch geltenden weiteren Fassung auffaßt. In dem Referat der Funkschen Arbeit in dem Zentralblatt für Biochemie und Biophysik (1914, **16**, 758) verwahrt sich der Referent zwar als

Mediziner auf das heftigste gegen die Annahme von Mehrnährschaden, Milchnährschaden, Rachitis und Spasmophilie als Mangelkrankheiten.

Der Mehlnährschaden unterscheidet sich aber auch in ganz wesentlichen Punkten von der Ödemkrankheit. Vor allem ist die Muskulatur bei der Ödemkrankheit schlaff und teigig, beim Mehlnährschaden dagegen von Anfang an ungewöhnlich hart und hypertonisch. Dazu kommt beim Mehlnährschaden eine ausgesprochene Übererregbarkeit der Nerven, die sich auch in dem leichten Auftreten von Krämpfen kundgibt und eine Verwandtschaft des Mehlnährschadens eher mit der Spasmophilie wahrscheinlich macht. Bei der Ödemkrankheit dagegen fehlen die nervösen Symptome bis auf das gelegentliche Auftreten von Parästhesien vollkommen, und die Parästhesien können sehr leicht als eine sekundäre Folge der mechanischen Beeinflussung der Nerven durch den Druck der Gewebe erklärt werden. Daß bei beiden Krankheiten schließlich Atrophien auftreten oder Ödeme entstehen, ist doch nur eine zufällige äußerliche Ähnlichkeit.

## 7. Ursachen des Hydrops.

### a) Chemische Ursachen.

Wie man sieht, besteht gar keine Hoffnung, auf dem bisher eingeschlagenen Wege zu einer klareren Auffassung über die Ätiologie der Krankheit zu kommen. Zu dem Zweck wird man wohl besser von den pathologisch-anatomischen Voraussetzungen für die Krankheit ausgehen und nachforschen, ob diese Voraussetzungen durch die gegebene ödematogene Ernährung erfüllt sein können. Diese Voraussetzungen können sein, wenn wir von einer sicher nicht in Betracht kommenden mechanischen Läsion der Kapillaren (in dem Fall würden wir nicht mit einem serösen, sondern mit einem blutigen Infiltrat der Gewebe zu tun haben), hauptsächlich eine chemische Läsion der Wandsubstanz der Kapillaren, weiter eine Hemmung des Abflusses durch das Venensystem, z. B. durch eine starke Herabsetzung des Blutdruckes, die zu einer Stauung führen würde, sowie schließlich eine echte Hydrämie, eine Herabsetzung des inneren Druckes im Serum infolge einer Verwässerung desselben, die zu einem sog. dyskrasischen Ödem allgemeiner Natur, einem Anasarka, führen würde.

### b) Cholesterinverarmung.

Eine chemische Beschädigung der Kapillarwände wie der Gefäßwände überhaupt kann hauptsächlich in zweierlei Art zustande kommen. Die eine besteht in einem Schwunde der Lipoide aus den Zellenwänden, wodurch diese für wässerige Flüssigkeiten stärker durchlässig werden. Solche Veränderungen finden wir, wenn durch irgendeine Ursache ein Schwund, vor allem der Chole-

sterinverbindungen, eintritt, sei es infolge einer Verarmung des Blutes an solchen Cholesterinverbindungen überhaupt oder infolge einer erhöhten Löslichkeit dieser Verbindungen im Blutserum.

Ein solcher Schwund der Cholesterinester wird besonders bei solchen Krankheiten beobachtet, die bei gleichzeitiger Verhinderung der Neubildung solcher Ester zu einer Hypertrophie gewisser an diesen Verbindungen sehr reichen Organe, besonders der Nebennieren, führen. Nun haben wir tatsächlich bei den Mangelkrankheiten im allgemeinen und bei der Ödemkrankheit im besonderen mit einer derartigen Hypertrophie der Nebennieren zu tun; ganz besonders wissen wir auch, daß diese Hypertrophie bei der Ödemkrankheit mit einer fettigen Degeneration, also mit einer Überladung der Nebennieren mit Cholesterinestern einhergeht. Diese Tatsache allein kann jedoch keine Verarmung des Blutes bedingen, wenn nicht gleichzeitig auch eine Neubildung dieser Verbindungen im Blute verhindert wird. Dies ist jedoch hier kaum der Fall, denn zunächst enthält die ödematogene Nahrung gewöhnlich einen ziemlich großen Reichtum an sowohl freien als veresterten Cholesterinkörpern, und weiter haben Albrecht und Weltmann (Wien. klin. Wschr. 1911 Nr. 14) nachgewiesen, daß die Nebennieren für gewöhnlich außerordentlich leicht die Cholesterinester beim sinkenden Cholesteringehalt des Blutes an dieses abgeben, was ganz besonders bei Schwankungen in der Ernährung offenbar wird.

Einen zweiten Grund könnte man darin suchen, daß eine Ansammlung lipoidlösender Stoffe im Blute eine Beraubung der Zellwände an Cholesterin herbeiführt, aber dabei findet nicht wie bei der Ödemkrankheit eine Verarmung des Blutes an Cholesterinverbindungen statt, es tritt vielmehr eine Anreicherung auf, wie bei Äthernarkose von Hunden nachgewiesen worden ist (Bang, 498). Der oben erwähnte Gehalt des Blutes an Azeton, das ja stark lipoidlösend wirkt, kann also hier nicht mitsprechen.

Weit wichtiger erscheint eine andere Tatsache, die wiederholt nachgewiesen worden ist: das Verhältnis zwischen Cholesterinverbindungen und wirklichem Neutralfett im Blute ist ein sehr konstantes. Sinkt aus irgendeiner Ursache der Gehalt des Blutes an Neutralfett, so sinkt auch der Gehalt an Cholesterinkörpern, während dieser andererseits bei Anreicherung des Blutes mit Neutralfett ebenfalls ansteigt. Hier könnte man eine Ursache der Cholesterinverarmung in solchen Fällen suchen, wo die Nahrung zu wenig Fett enthält. Da aber wiederholt ein verhältnismäßiger Reichtum von Fett in der Nahrung bei der Entstehung der Ödemkrankheit nachgewiesen worden ist, können wir darin keine universelle Ursache weder zu der Cholesterinverarmung des Blutes noch indirekt für die Entstehung des Ödems annehmen.

Es gibt jedoch einen konstanten Faktor in dem Krankheitsbilde, der zu einer Verarmung des Blutes an Fett und infolgedessen an Cholesterin führen

könnte. Wir haben schon gesehen, daß die Verdauungsdrüsen bei dieser Krankheit sehr schlecht funktionieren, daß unter Umständen sogar mehr oder minder vollständige Achylie auftreten kann. Dadurch wird eine Resorption sowohl von Fett als von Cholesterinkörpern seitens des Darmes unmöglich gemacht, und die tatsächlich festgestellte Verarmung des Blutes an Fett- und Cholesterinverbindungen kann also unschwer durch das Darniederliegen der Verdauung ihre Erklärung finden. Da aber das Blut immer noch das alte Lösungsvermögen für Cholesterinverbindungen besitzt, würde es diese aus den Gefäßwänden herauslösen (sie würden dann aus dem Blut in den krankhaft hypertrophierten Nebennieren gespeichert werden), womit eine Möglichkeit für die Entstehung allgemeiner Ödeme gegeben wäre.

Hier kann jedoch nur ein in den späteren Stadien der Krankheit mitsprechender Faktor vorliegen. Zunächst würde eine derartige Verarmung an Cholesterinkörpern als Ursache der Ödeme sicherlich sofort zu einem allgemeinen Anasarka führen, aber wie wir gesehen haben, tritt das Ödem durchaus nicht gleichmäßig auf, bevorzugt vielmehr die untersten Teile der unteren Extremitäten und steigt erst allmählich von da empor, bis wir im Schlußbilde schließlich ein ausgeprägtes Anasarka vor uns haben.

### c) Anomalien des Mineralstoffwechsels.

Die zweite Möglichkeit einer chemischen Schädigung der Kapillarwände müssen wir in dem Mineralstoffwechsel suchen, und wir haben dann drei Momente, die da besonders mitsprechen. Das erste wäre eine Überladung des Blutes relativ oder absolut mit Natronionen, während das zweite, die Verarmung des Blutes an Kalkionen, in derselben Weise wirken würde. In beiden Fällen kann ein Durchtreten des Serums durch die Gefäßwände stattfinden, während bei einer relativen Natronarmut oder genügend viel Kalkionen im Blute umgekehrt eine Wanderung der Flüssigkeit aus den Geweben in das Gefäßsystem stattfindet. Um dies zu verstehen, müssen wir uns erinnern, daß auch unter vollständig physiologischen Verhältnissen stets Flüssigkeit aus den Gefäßen in die Gewebe und umgekehrt aus den Geweben in das Gefäßsystem wandert. Diese Wanderung ist aber keine Filtration, auch nicht oder wenigstens in der Hauptsache nicht ein osmotischer Austausch, sondern die Folge einer sekretorischen Tätigkeit des Gefäßendothels, das aus den Flüssigkeiten beiderseits Stoffe in gelöstem Zustande aufnimmt und dann selektiv an die andere Seite weitergibt. Diese Tätigkeit des Endothels wird durch Natriumionen im Überschuß gelähmt, durch hinreichend viel Kalziumionen dagegen stark gefördert. Wir können Ödeme durch übermäßige Zufuhr von Natriumionen erzeugen, aber auch umgekehrt eine Resorption von Ödemen aus den Geweben durch Kalziumionenzufuhr bewirken. (Wir müssen aber auch hervorheben, daß

Höhlenödeme durch Kalziumzufuhr nicht resorbiert werden, sondern eher verschlimmert werden können.)

Der Mineralstoffwechsel kann aber auch in einer dritten Weise zur Schädigung des Gefäßsystems beitragen. Wir wissen nämlich, daß jede Behandlung der Gefäßwände mit Säuren zu einer Quellung der Gefäßsubstanz und zu einer hyalinen Degeneration Veranlassung gibt. In dieser Weise wirkt sogar freie Kohlensäure. Und daß eine Azidosis bei der Ödemkrankheit tatsächlich vorliegt, würden wir schon aus der Tatsache errechnen können, daß die ödematogene Nahrung stets einen Überschuß an unorganischen Säuren aufweist, auch wenn das Faktum der Anreicherung von Ammoniak und Azeton im Blut und Harn der Ödemkranken nicht deutlich auf dieselbe Tatsache hinwiese.

### d) Einfluß der Hydrämie.

Wir haben also auch hier wirklich eine Ursache zur Entstehung der Ödeme in der Ödemkrankheit gefunden, aber auch für diese Ursache gilt der nämliche Vorbehalt wie oben: er müßte gleich zur Bildung allgemeinen Hydropses führen, die jedoch tatsächlich nur in den letzten Stadien der Krankheit auftritt. Die beiden gefundenen Ursachen: Cholesterinverarmung und fehlerhafter Mineralstoffwechsel können also nur beitragende Ursachen sein. Außer diesen müssen wir noch prädisponierende Ursachen suchen, die uns die Lokalisation des ersten Ödems verständlich machen. Vorher haben wir aber noch eine dritte Ursache zu besprechen, die an sich schon das Entstehen der Ödeme sehr wohl erklären kann, gleichzeitig jedoch selbst eine Erklärung verlangt. Wir meinen hier die tatsächlich nachgewiesene Hydrämie des Blutes, die allgemeine Verarmung des Blutes an fester Substanz und die Erhöhung des Wassergehalts im Blute. Eine solche Blutverwässerung würde selbstverständlich auf osmotischem Wege ohne weiteres auch eine Verwässerung des Gewebes herbeiführen, ganz besonders wenn hierbei der osmotische Druck des Blutes herabgesetzt ist. Das letztere ist jedoch nicht der Fall, denn der osmotische Druck wird durch die Anreicherung des Blutes an Kochsalz bei der Ödemkrankheit auf normaler Höhe gehalten, und Feigl (716) hat in allen untersuchten Fällen normale kryoskopische Verhältnisse gefunden. Dies involviert jedoch nur, daß der relative Kochsalzgehalt in der Ödemflüssigkeit normal ist. Der Mangel des Blutes an anderen Substanzen bedingt dagegen eine Herabsetzung des Partialdruckes dieser Substanzen, die zu einem Mißverhältnis zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit führen muß. Infolgedessen muß so viel Serum die Gefäßwände passieren, bis der Partialdruck dieser Substanzen auch in der Gewebsflüssigkeit dem im Blute gleichgeworden ist.

Wenn auch diese Erklärung äußerst annehmbar erscheint, so ist sie im Grunde genommen doch keine Erklärung, sondern nur eine Verschiebung der

Frage auf ein anderes Gebiet: wodurch entsteht die Hydrämie? Wenn viele Verfasser dafür die wasserreiche Nahrung verantwortlich machen wollen, ist das natürlich Unsinn. Ob ich stark wasserhaltige Nahrung zu mir nehme oder reines Wasser trinke, ist vollständig gleichgültig, solange der Organismus gesund ist. Solange verfügt der Körper über vielerlei Mittel und Wege, sich des überschüssigen Wassers zu entledigen. Und gerade die Tatsache, daß diese regulatorische Tätigkeit des Organismus brachgelegt ist, müssen wir wohl als den Kardinalpunkt der ganzen Frage betrachten.

### e) Herzschwäche.

Diese regulative Fähigkeit des Organismus in dieser Hinsicht kann zunächst durch eine Herzschwäche herabgesetzt werden. Aber wenn auch alle Verfasser das Vorhandensein einer Bradykardie im akuten Stadium der Krankheit betonen, ist dies doch lange nicht gleichbedeutend mit Herzschwäche und ist wahrscheinlich eher eine Folge der vergrößerten Blutmenge und des herabgesetzten Blutdruckes als eine Ursache dieser Erscheinungen. Auch die Herabsetzung des Blutdruckes kann an sich wohl zu einer verminderten Ausscheidung durch die Nieren beitragen, aber doch schwerlich an und für sich die Entstehung der Verwässerung des Blutes erklären. Wir müssen uns da schon an das für die Ausscheidung in erster Reihe verantwortliche Organ, an die Nieren, wenden und nachforschen, ob wohl irgendwelche Umstände, irgendwelche Faktoren in der krankmachenden Nahrung die Ausscheidung durch die Nieren schwächen kann.

### f) Verhalten der Nieren.

Wir haben dabei aber wieder drei uns schon bekannte Symptome zu berücksichtigen, die teilweise einander widersprechen und daher eine zufriedenstellende Lösung der Frage ziemlich erschweren. In erster Reihe steht die genannte Verwässerung des Blutes, in der zweiten die Polyurie, und als drittes Symptom kommt die Nykturie in Frage. Es ist etwas schwer zu verstehen, daß gerade bei Polyurie, die soweit geht, daß sie zur Nykturie ausartet, doch eine Anreicherung des Blutes mit Wasser stattfinden kann.

Diese Polyurie ist eine Erscheinung, die wir ganz allgemein bei Leuten antreffen, die eine stark wasserhaltige und gleichzeitig mineralstoffreiche, besonders an Kalk und Kali reiche Nahrung zu sich nehmen. Dabei habe ich die Erfahrung gemacht, daß Personen, die vorher weniger an vegetarische Kost gewöhnt waren, dafür aber ihre Speisen um so stärker gesalzen haben, eine Verzögerung der Ausscheidung zeigen, weshalb sie gezwungen sind, auch mehrmals des Nachts zum Wasserlassen aufzustehen. In dem Maße, wie das Kochsalz aus dem Körper ausgeführt wird, läßt die nächtliche Diurese nach, während

dafür die tägliche Diurese verstärkt wird. Und bei einer gesunden Person, die nur geringe Mengen Kochsalz (höchstens 7 g täglich) zu genießen gewöhnt ist, funktionieren die Nieren so schnell, daß nach einer größeren Portion wasserhaltigen Gemüses, z. B. Spargel, junge grüne Erbsen, Kohlrüben oder Mohrrüben, der Harndrang spätestens schon in 10 Minuten einsetzt.

### g) Wirkung der Ionen auf die Nieren.

Die Behinderung der natürlichen Wasserausscheidung müssen wir also suchen in der Wirkung des Natriumions auf die Gewebe der Nieren. Diese Wirkung wird verstärkt durch die gleichzeitige Anwesenheit des Chlorions, das ebenfalls die Nierentätigkeit behindert. In derselben Richtung wirkt noch ein anderer Faktor: mangelhafte Zufuhr von Kalzium. Unser physiologisch gesunden Verhältnissen wirken Kalzium und Natrium antagonistisch auf die Nierentätigkeit ein, wobei die Kalziumwirkung durch die Nerven und Muskeln erregende Wirkung des Kaliumions verstärkt wird. Natrium wie auch Chlor lähmen, Kalium erregt und Kalzium reguliert.

In der ödematogenen Nahrung herrscht nun Überfluß an Natrium und Chlor, Mangel an Kalzium und häufig auch an Kalium. Die Folge wird eine Schädigung der Ausscheidungstätigkeit der Nieren, gleichzeitig aber auch eine Lähmung des Blasenschließmuskels sein. Infolgedessen reagiert der Schließmuskel mit Harndranggefühl schon bei ganz geringen Flüssigkeitsmengen in der Blase. Nun ist es aber ein Faktum, daß diese Leute alle über einen häufigen Harndrang klagen, obgleich sie jedesmal nur ganz geringe Harnmengen (50—150 ccm) lassen können.

Aus Röses und meinen Untersuchungen geht des weiteren hervor, daß ungeachtet der Tatsache der lähmenden Wirkung des Natriumions auf die Nierentätigkeit die Zufuhr größerer Natriummengen in Form von Kochsalz (über 12 g) eine verstärkte Diurese bewirkt. Um dieses verstehen zu können, müssen wir bedenken, daß die Nierenwirkung bei der Ausscheidung zwei deutlich verschiedene Teilfaktoren erkennen läßt. Die wirkliche regulative Wirkung der Nieren beruht auf einer selektiven Ausscheidung: die Nieren wirken als ausscheidende Drüsen, und es ist gerade diese Tätigkeit, die in erster Linie durch geringe Ionenmengen beeinflußbar ist. Außerdem aber sind die Nieren wie alle anderen Gewebe den Gesetzen des osmotischen Druckes unterworfen: es muß ein osmotisches Gleichgewicht zwischen der Ausscheidung der Nieren und der Blutflüssigkeit herrschen. Darauf müssen wir wohl die verstärkte Ausscheidung bei Zufuhr großer Kochsalzmengen zurückführen: die Körpergewebe sind nun einmal auf einen gewissen osmotischen Druck eingestellt, und wird dieser Druck überschritten, wird der Überschuß des den Teildruck verursachenden Ions automatisch durch das Nierengewebe ausgeschieden. Da

aber dabei die eigentliche Tätigkeit der Drüsen der Nieren darniederliegt, erfolgt die Ausscheidung anderer Substanzen nur in dem Maße, als das durchpassierende Blut lokal eine genügende Anreicherung an die treibenden und regulierenden Ionen im unmittelbaren Bereich der sezernierenden Gewebe herbeiführen kann.

Wir haben oben schon darauf hingewiesen, daß die Kochsalzdiurese stets der Zufuhr nachhinkt, und dies gewinnt seine ganz natürliche Erklärung durch die eben angeführten Tatsachen. Dann können wir auch verstehen, daß bei genügendem Überschuß von Wasser und Kochsalz schließlich eine Polyurie auftreten, trotzdem aber eine Verwässerung des Blutes gleichzeitig stattfinden kann. Die sekretorische Tätigkeit der Nieren ist zum großen Teil lahmgelegt, aber der osmotische Druck des im Übermaß zugeführten Kochsalzes bewirkt trotzdem eine Diurese, die bei genügender Ansammlung von Wasser und Kochsalz im Körper große Ausmaße erreichen kann, trotzdem aber keinesfalls genügt, den Körper zu entwässern.

### h) Die Herabsetzung des Blutdruckes.

Zu den schon gefundenen Ursachen kommt noch eine dritte Tatsache, die schon an und für sich die Entstehung eines Ödems verursachen könnte. Schon bei den Besprechungen der polyneuritischen Erkrankungen erwähnten wir die Annahme von McCarrison (1140, 1215), wonach die Hypertrophie der Nebennieren zu einer vermehrten Adrenalinbildung und durch die dabei entstehende Verengerung der Kapillaren zu einem Austritt von Serum in die Gewebe führen sollte. Wir haben auch gleichzeitig erwähnt, daß Barr (1055) darauf hinwies, daß Adrenalin weniger auf die Arteriollen wirkt als auf die größeren Gefäße, weshalb eine Überproduktion von Adrenalin den Abfluß erleichtern und also gerade umgekehrt der Entstehung von Ödemen entgegenarbeiten würde. Schon bei Beriberi aber ist der Blutdruck trotz der Nebennierenhypertrophie gerade umgekehrt herabgesetzt, wodurch ein so starker Zufluß durch die Arterien bewirkt wird, daß der Abfluß durch die Kapillaren nicht genügt. McCarrison hat ja auch daraufhin seine Hypothese förmlich zurückgenommen. In noch höherem Grade als bei Beriberi finden wir nun diese Blutdrucksenkung, diese Erschlaffung der großen Gefäße, bei der Ödemkrankheit, weshalb wir hier erst recht aus diesem Grunde die Entstehung von Ödemen erwarten müssen.

### i) Einfluß von B-Mangel.

Aber was veranlaßt diese Blutdrucksenkung? Wir haben da zwei verschiedene Faktoren, die Hand in Hand arbeiten. Bei der Besprechung der Bedingungen des Wachstums haben wir schon gesehen, daß die B-reichen

Pflanzenextrakte eine derartige Senkung verursachen können; aber dieser Faktor fällt hier aus dem Spiel, denn bei der Ödemkrankheit haben wir nicht mit einem Überschuß von B, sondern gerade mit einem B-Mangel zu rechnen. Trotzdem kann dieser B-Mangel gerade indirekt die Ursache sein, indem dadurch die Sekretion der endokrinen Drüsen herabgesetzt wird, und wir haben schon bei den polyneuritischen Krankheiten gesehen, daß dies auch zutrifft für die Adrenalinproduktion, obgleich die Nebennieren hypertrophiert sind. Ihre Masse hat wohl zugenommen, aber sie sind trotzdem nicht imstande, ihrer Funktion in normaler Weise nachzukommen.

### k) Mangel an Kalium und Kalzium.

Der B-Mangel kann jedoch erst allmählich wirken und verlangt eine lange Inkubationszeit, bis die Organveränderungen, die Organinsuffizienz soweit kommen kann. Gleichzeitig mit dem B-Mangel setzt aber auch der zweite Faktor ein, der aus einem anderen Grunde eine Erschlaffung der Gefäße herbeiführt. Wir haben schon oben davon gesprochen, daß der Überschuß an Natrium- und Chlorionen in Verbindung mit dem Fehlen genügender Kalium- und Kalziummengen zu einer Lahmlegung der sekretorischen Tätigkeit, der Lebenstätigkeit der endothelialen Gefäßzellen führt, wodurch der Austausch zwischen Blut und Gewebe weniger durch diese Tätigkeit als durch die Verschiedenheiten in osmotischer Hinsicht zustande kommt. Aber dieser Umstand wirkt auch in einer anderen Weise, und zwar gerade auf die arteriellen Gefäße direkt ein. Gerade wie beim Blasenschließmuskel, bei den Därmen, bei dem Urether ein Überschuß von Natrium- und Chlorionen lähmend wirkt und diese Lähmung durch das Fehlen der korrigierend wirkenden Kalium- und Kalziumionen vergrößert wird, tritt durch den Überschuß an Kochsalz, den Mangel an Kalium und Kalk im Blut auch eine Lähmung, eine Erschlaffung der Muskulatur der Arterien ein, die selbstverständlich auch zu einem Sinken des Blutdruckes führen muß.

### 8. Zusammenfassung.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen! Als verantwortlich für die Entstehung der Ödeme können wir die Verminderung der sekretorischen Tätigkeit der Nieren wegen Mangel an Ca und K betrachten, wodurch das Blut hydrämisch wird. Der Übertritt des hydrämischen Serums in die Gewebe kommt zustande einmal durch Lahmlegung der regulatorischen Tätigkeit des Gefäßendothels wegen Mangel an Ca und K, weiter durch die Hydrämie, endlich durch die Erschlaffung der Gefäße wegen Mangel an Ca und K, die zu Stauungen führt, und durch die chemischen Veränderungen im Blut wie in den Gefäßwandungen. Diese Stauung muß sich in erster Linie dort bemerkbar machen, wo die treibende

Kraft des Herzens am wenigsten zum Ausdruck kommt: in den unteren Extremitäten, und am meisten dort, wo die Durchblutung an sich langsamer ist: in den Gelenken. Unterstützt wird das Entstehen des Ödems durch das Versagen der Nebennieren, durch den Mangel an Adrenalin im Blut.

Diese verschiedenen Faktoren entstehen in ziemlich ähnlicher Weise. Für das Versagen der Nebennieren und damit für die physiologische Erschlaffung der Arterien ist der B-Mangel in der Nahrung verantwortlich, weil dadurch die Drüsentätigkeit lahmgelegt wird. Den Lipoidmangel in den Gefäßwandungen wie im Blut müssen wir auf die mangelhafte Lipoidresorption in dem Verdauungstraktus zurückführen, die wiederum eine Folge des B-Mangels ist. Eine weitere Veränderung der Gefäßwandungen wie des Blutes beruht auf der übermäßigen Kochsalzzufuhr und dem Mangel an Kalzium- evtl. auch Kaliumionen. Die Degeneration der Gefäßwandungen wird unterstützt durch die infolge der Nahrung entstandene Azidosis. Außerdem aber bewirken sowohl die Azidosis als die anderen Mißstände im Mineralstoffwechsel eine direkte Lähmung der Gefäßmuskulatur, gleichzeitig aber auch eine Lahmlegung der sekretorischen Tätigkeit der Nieren, während die großen Kochsalzmengen eine krankhafte Diurese auf osmotischer Grundlage hervorrufen, die jedoch nicht zur Entwässerung des Organismus genügt.

Es gelingt also, mit Kenntnis der Nahrung sehr wohl die Ursachen herauszufinden, die zu einem Ödem führen müssen: B-Mangel und Mangel an Kalzium, evtl. auch Kalium in der Nahrung bei gleichzeitigem Überschuß von Kochsalz im Körper wie in der Nahrung nebst reichlicher Flüssigkeitszufuhr. Vielleicht kommt hierzu der Mangel an A in der Nahrung, da dieses Komplettin nach den Untersuchungen von McCarrison (1240) die Entstehung von Ödemen verhindern soll; diese Behauptung ist jedoch vorläufig von keinem anderen Forscher bestätigt worden.

O. Bossert (1014) berichtet von einem sehr interessanten Fall, der entschieden in dieselbe Richtung zeigt. Bei spasmophilen Kindern wurde bei Mehlbreinahrung zur Verhütung allzu großer Einseitigkeit der Ernährung ein rohes Ei zugesetzt. Die Folgen waren Ödeme, zunächst an Füßen und Unterschenkeln, teilweise aber auch im Gesicht, wobei bisweilen Karpopedalspasmen auftraten. Die Erscheinungen verschwanden sofort wieder, wenn das Ei fortgelassen wurde. Der Verfasser fand im Stadium der Ödeme starke Retention von Stickstoff und Mineralstoffen; bei Fortlassen des Eies trat beim Schwinden des Ödems Wiederausschwemmung der retenierten Stoffe ein. Verfasser betrachtet eine lokale Gewebsänderung mit relativer Kalkarmut in der Zwischenzellenflüssigkeit als die Ursache, wodurch eine Anreicherung von Chlor und Alkali in der Gewebsflüssigkeit stattfinden sollte. Diese Kalkarmut bestand aber schon vorher und könnte höchstens durch den Kalkreichtum des Eidotters

verbessert worden sein. Gleichzeitig mit dem Kalk wurde aber auch ein großer Überschuß von Schwefelsäure und besonders Phosphorsäure durch das Ei eingeführt, wodurch trotz der absoluten Anreicherung an Kalk eine weitere relative Verarmung an diesem Ion stattfand. Gleichzeitig wurde dadurch der an sich schon azidotische Zustand der Mehlbreikinder noch weiter verschlimmert. In diesem speziellen Falle tritt aber noch ein Faktor hinzu, der bei der Ödemkrankheit fehlt. Das Ei ist sehr reich an Lezithinen, bei deren Spaltung während der Verdauung oder im Blut Cholin frei wird, und dieser natürliche Antagonist des Adrenalins mußte dann eine Blutdrucksenkung hervorrufen. Wenn auch sonst die Bedingungen zur Entstehung eines Ödems bei den Kindern schon gegeben waren, konnten sie erst zur vollen Auswirkung gelangen, als infolge der Cholinwirkung eine Stauung des Blutes entstand. Begünstigend bei diesen Kindern, vielleicht auch geradezu ausschlaggebend muß die an sich bei den spasmophilen Kindern vorhandene Minderwertigkeit der Nerven wirken, und so ist es zu erklären, daß die Reaktion nur bei spasmophilen Kindern ausgelöst werden konnte.

Als direkte Ursache für das Entstehen der Ödemkrankheit können wir also vorläufig, bis die Wissenschaft mehr Material zusammengetragen hat, den Mangel an B und Ca, evtl. auch an K und A bei übermäßiger Zufuhr von Natronsalz, unorganischen Säuren und Wasser betrachten.

## Anhang: Verwandte Nährschaden.

### a) Der Mehlnährschaden.

Wir haben oben gesehen, daß verschiedene Verfasser (902, 913, 1225) eine Verwandtschaft zwischen dem Mehlnährschaden der Säuglinge und der Ödemkrankheit vermuten. Wir wollen deshalb die Faktoren etwas näher betrachten, die bei der Entstehung des Mehlnährschadens vielleicht mitwirkend sein könnten.

Wir haben schon betont, daß diese Krankheit gleich zu ihrem Beginn sich von der Ödemkrankheit dadurch unterscheidet, daß bei letzterer die Muskulatur schlaff und teigig, bei den kranken Säuglingen aber hart und hypertonisch erscheint. Dazu kommt, daß bei der Ödemkrankheit (wenn wir von den Fällen absehen, die mit Polyneuritis vergesellschaftet sind) nervöse Erscheinungen fehlen, während bei dem Mehlnährschaden eine Übererregbarkeit vorhanden ist, die zum Auftreten von Krämpfen tetanischer Art Veranlassung geben kann. Gleich zu Anfang bemerken wir auch einen mäßigen Meteorismus bei den Säuglingen; allmählich verschlechtert sich der Ernährungszustand und geht in eine ausgesprochene Atrophie über. Schließlich können dann in den späteren Stadien auch Ödeme auftreten. Um das Bild zu vervollständigen, dürfen wir nicht vergessen zu erwähnen, daß die Krankheit häufig mit akuten Darm-

störungen vergesellschaftet ist. Dazu kommt eine ausgesprochene Herabsetzung der Resistenz gegen Infektionen jeglicher Art.

Die Nahrung besteht bekanntlich hauptsächlich aus Mehlbrei oder Mehlsuppen verschiedenster Art, denen man zur Vergrößerung der Energiezufuhr evtl. auch Zucker und Fett zugibt. Die Mängel dieser Nahrung liegen, vom modernen ernährungsphysiologischen Standpunkt aus gesehen, offen zutage. Wir haben gesehen, daß alle Getreidearten gewisse gemeinsame Mängel besitzen, die man geradezu als charakteristisch betrachten kann. Die Mineralstoffzufuhr zeigt Mangel an Natrium und Kalzium, wohl auch an organisch gebundenem Schwefel, ebenso an Basen überhaupt, während die unorganischen Säurebildner und Kalium sehr reichlich vorhanden sind. Die Getreidearten sind weiter arm an B und A, auch an C, und zwar um so ärmer, je feiner das Mehl abgesiebt wurde. Schließlich sind die Eiweißarten in den Getreidearten stets insuffizient: es mangelt ihnen etwas an ringförmigen Aminosäuren, vor allem aber an Lysin und Cystin. Aus diesen Mängeln läßt sich die Entstehung der Krankheit dann leicht erklären. Der Mangel an A und B führt zunächst eine Schwächung der Verdauungsdrüsen herbei, wodurch die Ausnutzung der an sich minderwertigen Nahrung noch mehr verschlechtert wird und wodurch gleichzeitig Tür und Tor für Darminfektionen und Gärungen geöffnet werden. Der Überschuß an Kalium führt, ganz besonders beim Fehlen des antagonistischen Natriums und des korrigierenden Kalziums, eine Überspannung der Muskulatur, eine dauernde Kontraktur der Muskeln herbei und verursacht gleichzeitig eine Übererregung der Nerven, die sich gerade in tetanischen Krämpfen kundgeben muß. Der Mangel an A wird wohl meist durch Zugabe von Butter ziemlich ausgeglichen; wo diese Zugabe fehlt, wie z. B. in dem stark butterexportierenden Dänemark, treten auch noch Xerophthalmien als eine sekundäre Erkrankung hinzu, und in Dänemark muß die große Anzahl der erblindeten Kinder hauptsächlich auf diese Tatsache zurückgeführt werden (940).

Der Mangel an Komplettinen und an wichtigen Mineralstoffen, die Azidosis und vor allem das Fehlen eines vollwertigen Eiweißes muß dann allmählich auch zu einer allgemeinen Atrophie führen, wobei wiederum die Drüsen lahmgelegt werden und atrophieren, besonders auch die Adrenalinproduktion sinken muß (1240). Die Folge wird schließlich eine Senkung des Blutdruckes, die zusammen mit der einsetzenden Herzschwäche (infolge der Unterernährung und des Kalkmangels) zur Entstehung von Ödemen führen muß.

### b) Milchnährschaden.

Wenn Aron (388) sich entschieden gegen das Zusammenwerfen von Mehlnährschaden und Milchnährschaden auflehnt, kann man ihm nicht ganz unrecht geben. Diese Säuglingskrankheit, die im großen Ganzen viel seltener als der

Mehlnährschaden ist, finden wir bei der künstlichen Ernährung von Säuglingen mit Milch, besonders Kuhmilch. Wie bekannt, wird dabei die Milch stark verdünnt und außerdem pasteurisiert oder wenigstens gekocht. Die Krankheit zeigt sich zunächst dadurch, daß der Schlaf sehr unruhig wird, die übermüdeten Kinder geben ihr Unbehagen durch reichliches Schreien kund. Die Haut wird blaß und gedunsen, sie zeigt eine starke Neigung zum Wundwerden. Gewebsturgor und Blutdruck nehmen ab, der Stuhl ist sehr reich an Fettseifen und es besteht starker Meteorismus. Zunächst tritt Gewichtsstillstand ein, dann Gewichtsabnahme bis zur Ausbildung einer hochgradigen Atrophie; gleichzeitig macht sich eine starke Intoleranz gegen Fett bemerkbar, die besonders zutage tritt, wenn man zur Verbesserung des Ernährungszustandes der Milch Sahne beifügt.

Direkte nervöse Störungen werden nicht beobachtet, dagegen kann die Krankheit bisweilen sich mit der Möller-Barlowschen vergesellschaften.

### c) Fett als schädigendes Moment in der Säuglingsnahrung.

Als Erklärung für diese Krankheit hat man bisher die Fettsäuren in der Milch verantwortlich machen wollen. Beim Eintreten etwaiger Darmstörungen sollten die nichtresorbierten Fettsäuren als Alkali- oder Kalkseifen mit dem Stuhl abgehen und so eine Verarmung des Körpers an Basen herbeiführen. Ganz besonders hat Czerny die flüchtigen Fettsäuren in dem Milchfett hierfür verantwortlich machen wollen, weshalb er und Kleinschmidt das bekannte Buttermehlpräparat empfehlen, bei dessen Herstellung die Butter zusammen mit dem Mehl erhitzt wird, damit die flüchtigen Fettsäuren entfernt werden. Nach Reiche (1130) wollten die Kinder jedoch bei längerer Darreichung dieser Buttermehlnahrung nicht recht gedeihen und schließlich trat Gewichtsstillstand ein.

Wenn man auch zugeben will, daß ein Darniederliegen der Fettresorption tatsächlich zu einer azidotischen Erkrankung führen könnte, wird doch der Symptomenkomplex des Milchnährschadens dadurch in keiner Weise erklärt. Nachdem wir aber im Vorhergehenden mit der modernen Ernährungsphysiologie näher bekannt geworden sind, will es uns scheinen, als ob die krankmachenden Ursachen auch in diesem Falle ziemlich klar zutage treten. Hier herrscht im Gegensatz zum Mehlnährschaden eher eine Verarmung an Kali und durch das Verdünnen der Milch auch an Natron und Kalk sowie an Basen und Mineralstoffen überhaupt. Dieser Mangel führt ebenfalls zur Ausbildung eines azidotischen Zustandes, der sicherlich auch durch die Verluste in den Fettstühlen verschärft werden kann. Aber auch dies genügt nicht zur Erklärung der gesamten Symptome, wenn auch insbesondere die Mineralstoffverarmung ganz allgemein eine Herabsetzung der vitalen Reaktionen herbeiführen muß.

Blässe, Gedunsensein, Verdauungsstörungen, Abnahme des Turgors, Wundwerden, Darniederliegen der Verdauung und Verminderung der Resistenz gegen Infektionen, diesen gesamten Symptomenkomplex haben wir jedoch schon bei der Besprechung der Bedingungen des Wachstums vorgefunden, und zwar als eine Folge von B-Mangel. Wir haben auch schon darauf hingewiesen, daß der B-Gehalt in Kuhmilch wie in Milch überhaupt nicht groß ist, weshalb beim Verdünnen der Milch stets die Gefahr einer Unterernährung hinsichtlich B akut wird.

Daß bei dem allgemeinen Mineralstoffmangel, dem azidotischen Zustande und der darniederliegenden Fettverdauung eine Vergrößerung der Fettgaben in der Milch, z. B. durch Sahnezulagen, bei dieser Krankheit nur das Übel vergrößern kann, ist dann ohne weiteres verständlich.

Kapitel VIII.

# Pellagra.

## 1. Klinisches Bild.

Wenn man von Avitaminosen oder, wie wir jetzt lieber sagen werden, „Akomplettinosen" spricht, denkt man gewöhnlich an drei Krankheiten: Beriberi, Skorbut und Pellagra. Die zwei ersten haben wir schon ausführlich behandelt, und es bleibt uns nur noch übrig, die Verhältnisse bei Pellagra kritisch zu beleuchten. Dazu gehört aber zunächst eine genaue Kenntnis des Symptomenkomplexes, den man unter diesem Namen zusammenfaßt. Spezifisch ist zunächst der chronische Verlauf. Anfangs treten leichtere Anfälle auf, vorzugsweise im Frühjahr und Herbst, die in der Zwischenzeit stark zurücktreten und häufig einer anscheinend vollkommenen Heilung Platz machen. Diese Anfälle bestehen in einer eigentümlichen Ungeschicktheit der Bewegungen, die besonders dem Gang des Pellagrösen ein sehr charakteristisches, stapfendes Gepräge gibt. Dazu klagen die Erkrankten über Kopfschmerz, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwäche, Parästhesien und Neuralgien. Sie sind unlustig, niedergeschlagen und leicht reizbar. Allmählich tritt Appetitlosigkeit auf, die sich bis zum Ekel vor der gewohnten Nahrung zeigen, zeitweise aber mit einem heftigen Heißhunger abwechseln kann. Bei stark belegter oder entzündlich abschilfernder Zunge stellen sich Speichelfluß, Sodbrennen, häufig starker Durst und Magenschmerzen ein, und häufige Durchfälle vervollständigen das Bild einer schweren Magen-Darmstörung. Gewöhnlich wiederholen sich diese Anfälle ziemlich regelmäßig Jahr für Jahr, wobei die Anfälle wohl schwerer werden können, aber keine eigentliche Veränderung aufweisen. Nur ganz allmählich entwickelt sich auf dieser Grundlage das typische Bild der schweren nervösen Störungen, die für die vorgeschrittene Pellagra als charakteristisch betrachtet werden müssen. Gewöhnlich tritt dann im Frühjahr oder Herbst zusammen mit diesen Störungen auch ein Ausschlag auf. Die Verdauungsstörungen werden hartnäckig, wobei aber Durchfälle und hartnäckige Verstopfung miteinander abwechseln. Die Patienten magern ab und bieten schließlich das Bild einer schweren Kachexie. Häufig treten Nierenentzündungen dazu, wobei in dem verminderten, infolge sekundärer Infektion (Blasenentzün-

dung) oft alkalischen Harn Eiweiß auftritt. Bei schwereren Darmstörungen ist Indikanurie nicht selten. Sekundär entwickelt sich Anämie mit mäßiger Lymphozytose. Am charakteristischsten sind aber die Lähmungserscheinungen, die oft mit Nervenatrophie und tonischen oder spastischen Krämpfen einhergehen. Der Kniereflex ist stark erhöht, seltener erloschen, während Romberg manchmal positiv ist; der Gang wird spastisch paralytisch, nicht selten treten Vertigo, Tremor, Zuckungen hinzu, und die Krämpfe können sich zu epileptiformen Anfällen steigern. Bezeichnend sind auch Lichtscheu, Netzhauterkrankungen, gelegentlich auch Erscheinungen seitens des Akustikus. Schwere Neuralgien und hartnäckige Parästhesien der verschiedensten Art tragen auch zur Ausbildung der häufigen psychischen Störungen bei und können schließlich den Patienten zum Selbstmord treiben. Als Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems beobachten wir häufig Melancholie, aber auch Manie, zirkuläres Irresein und allerlei paranoide Vorstellungen und Zwangsideen kommen vor. Die Unlust im Verein mit Gedächtnisschwäche steigert die Herabsetzung der Intelligenz bis zur Dementia von paralytischem Habitus.

Von dem Ausschlag werden fast immer zunächst die vom Licht, besonders vom direkten Sonnenlicht getroffenen Hautstellen befallen, auf welchen meist auffallend symmetrisch begrenzte Erytheme von hell- oder dunkelroter, oft auch bläulicher Farbe auftreten, die besonders nachts ein unerträgliches Brennen verursachen und manchmal in Bläschen- oder Pustelbildung übergehen können. Sie wandeln sich allmählich in eintrocknende Krusten um, können aber auch zu ausgesprochenen Ekzemen werden. Bei häufiger Wiederholung dieser Ausschläge tritt nach einiger Zeit Hyperkeratosis ein, die später einer starken Abschilferung weicht; die zurückbleibende Haut ist trocken, rauh, pergamentartig und stark pigmentiert. Schließlich entsteht eine schwere Atrophie mit Schrumpfung und Runzelung der Haut. Diese Ausschläge sind sehr auffällig, bilden jedoch kein charakteristisches Symptom. Besonders aus Amerika (1007) kennen wir sehr viele Fälle, wo eine sichere Pellagra ohne jede Ekzanthembildung verläuft oder wo sich das Ekzanthem auf Schorfbildungen oder Rhagaden in den Mundwinkeln beschränkt.

Der Verlauf der Krankheit ist, wie gesagt, ausgesprochen chronisch. In den schwersten Fällen tritt wohl der Ausgang in Kachexie, geistigen und nervösen Störungen in wenigen Monaten bis einigen Jahren ein. Gewöhnlich aber dauert die Krankheit Jahrzehnte, in Ausnahmefällen sogar ein ganzes normales Leben.

Doch kennt man eine sehr akut verlaufende Form, den sog. Typhus pellagrosus, mit unregelmäßigem Fieber und typhösem Habitus, bei welchem alle Erscheinungen hochgesteigert sind. Das Sensorium wird früh getrübt, später setzen Delirien ein. Im Gegensatz zu der gewöhnlichen chronischen Form ist

die gesamte Muskulatur tonisch gespannt, bisweilen bis zu Opisthotonus gesteigert. Die Kranken sind wie bei schwerem Typhus völlig hilflos und lassen Stuhl und Urin unter sich gehen; ein schwerer Dekubitus oder andere Komplikationen (Pneumonie, Gehirnentzündung usw.) führen in 1—2 Wochen zum Tode. Trotz der rein typhösen Erscheinungen hat man bei dieser Krankheitsform, die wohl nur eine schwere Komplikation durch Magen-Darmstörungen darstellt, keine typischen Mikroorganismen im Stuhl oder Blut gefunden. Koli, Ruhr, andere Amöben oder Mikroorganismen bis zu Nematoden sind in größter Verschiedenheit dabei nachgewiesen worden. Der typhöse Charakter ist wohl deshalb auf die Vergesellschaftung der schweren Darmerscheinungen und der Unterernährung mit den für die Pellagra an sich schon charakteristischen Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems zurückzuführen.

In Frühfällen gewährt ein vollständiger Ernährungswechsel die besten aber keineswegs sicheren Aussichten auf Erfolg, sonst ist die Prognose sehr ernst.

### 2. Pathologisch-anatomisches Bild.

Die pathologisch-anatomischen Störungen zeigen sich anfangs in einer Kongestion des gesamten Darmtraktus, die später in schwere Atrophie übergeht und oft von Geschwürbildung im Dickdarm begleitet wird. Dazu tritt Degeneration und Atrophie von Muskeln, Herz, Leber, Milz und Nieren sowie der endokrinen Drüsen, wobei im Gegensatz zu den vorher besprochenen Mangelkrankheiten auch die Nebennieren atrophieren und bis auf $^1/_{10}$ ihrer normalen Größe schrumpfen können (1137, 1187, 1192). Die Degeneration zeigt sich besonders häufig in der Veränderung des Nebennierenmarkes sowie der Langerhansschen Inseln in der Milz.

In den späteren Stadien finden wir bei der Ausbildung der Erscheinungen seitens des nervösen Apparates sehr vielseitige und wechselnde Veränderungen in diesem. Vor allem treten Entzündungen der Hirn- und Rückenmarkhäute auf. Die großen Ganglienzellen in der Hirnrinde, in den Hinterhörnern, in den Spinalganglien, seltener in den Clarkeschen Säulen und in den Vorderhörnern degenerieren; weiter finden wir symmetrische degenerative oder sklerotische Erkrankungen in den Hintersträngen (besonders den Gollschen), den Pyramidenbahnen, den Seitenstrangbahnen und vor allem auch in den hinteren Wurzeln selbst. Nach Roaf (1066) zeigen die Zellen der Sympathikusganglien stets Plosmolyse, wobei die zugehörigen marklosen Nervenfasern atrophieren (1192), wodurch die Krankheit eine große Ähnlichkeit mit der Addisonschen bekommt (vgl. auch 1137, 1176).

An der allgemeinen Atrophie sind vor allem wiederum, wie wir oben schon hervorgehoben haben, die Drüsen beteiligt, und zwar besonders die der inneren Sekretion (1137, 1192). Am frühesten von allen Organen scheinen aber die Ver-

dauungsdrüsen, abgesehen von den Speicheldrüsen, von der Atrophie betroffen zu werden: die Magensaftsekretion wird gleich zu Anfang der Krankheit vermindert, die peptolytische Kraft geht zurück, besonders aber die Absonderung von Salzsäure, so daß in schwereren Fällen vollständige Anazidität herrscht. Diese Verminderung der Absonderung von Verdauungssekreten dehnt sich allmählich auf den ganzen Verdauungstraktus aus, und in den schwersten Fällen finden wir vollständige Achylie (170, 318, 1187). Die natürliche Folge hiervon ist selbstverständlich eine schwere Störung der Verdauung und der Resorption, die von der allmählich einsetzenden Atrophie der Schleimhäute nur allzusehr begünstigt wird (285, 302, 337). Infolgedessen kann die Stickstoffbilanz schon in den frühen Fällen Neigung zum Negativwerden zeigen (216, 318), wird aber sehr schnell durchgehend negativ (1187). Abgesehen von der verminderten Resorption soll der Stoffwechsel im übrigen normal sein (318), aber das kann wohl nur in ganz gelinden Fällen der Fall sein. Nistico (214) will auch eine Verminderung der Kohlenhydrattoleranz gefunden haben, doch ist die von ihm angegebene Toleranzgrenze (1,5—2,5 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht) so hoch, daß man von einer eigentlichen Herabsetzung der Toleranz kaum sprechen kann.

Die Verdauungsstörungen, besonders der Mangel an Salzsäure im Magen, müssen natürlich sehr nachteilig auf die Darmflora einwirken, und schon frühzeitig setzen auch Gärung und Fäulnis aller Art ein. Wir können bei den Pellagrösen bei der herabgesetzten natürlichen Resistenz des Darmtraktus alle denkbaren Magen-Darmstörungen finden, von dem einfachen Sodbrennen bis zu Typhus. Diese Störungen müssen natürlich in ihrer Ordnung die Möglichkeit einer Ernährung noch weiter herabsetzen (273, 285, 337, 1066, 1176, 1187).

Schwere Störungen finden wir auch bei der Mineralstoffbilanz. Auch wenn wir berücksichtigen, daß die Resorption sehr erschwert ist, finden wir doch bei allen Mineralstoffen durchgängig stark negative Bilanz, sobald die Krankheit akut wird (285).

Dementsprechend ist im Harn die Ausscheidung von Stickstoff, Phosphor, Magnesium, Kalzium, Kalium sehr stark vermindert (184, 285, 302), wobei diese Verminderung mehr die Phosphate als den Harnstoff, stärker die Alkalien als Kalk und Kalk als Magnesia trifft. Bei hinreichender Kochsalzzufuhr kann die Ausscheidung von Natrium und Chlor normal oder sogar absolut vermehrt sein (184). Die Ammoniakmenge ist aber stets relativ und absolut vermehrt (8, 184, 1206), und als weiteres Zeichen von Azidosis finden wir eine Vermehrung von Azeton (8) sowie von Kreatinin bei ausgesprochener Kreatinurie (318). Urobilin fehlt (214), aber entsprechend den starken Darmstörungen sind die Indikanmengen im Harn vergrößert, häufig bis zur ausgesprochenen Indikanurie (442, 1066). Eigentümlicherweise soll trotzdem nach Galmozzi (214) die

veresterte Schwefelmenge im Harn vermindert sein, was vielleicht aber dadurch erklärt werden kann, daß die pellagrogene Nahrung stets schwefelarm ist.

Im Anfang der Krankheit findet nur eine unbedeutende (119 mm Hg) Senkung des Blutdruckes statt, aber die Erschlaffung der Gefäße wie auch des Muskeltonus nimmt sehr rasch zu, und bei der ausgebildeten Krankheit finden wir Drucke von 92 bis hinunter zu 78 mm Hg (1187).

Das Blutbild zeigt im akuten Stadium ein Vorherrschen der Lymphozyten bei neutraler Leukoponie und Abnahme der Eosinophilie (144), also Erscheinungen, wie wir sie bei allen anderen essentiellen Anämien treffen. Über die serologischen Verhältnisse gehen die Meinungen weit auseinander und wir werden diese deshalb am besten bei der Besprechung der mutmaßlichen Krankheitsursachen eingehender betrachten.

### 3. Die pellagrogene Nahrung.

Das Auftreten der Pellagra ist zuerst bei einer einseitigen Maisernährung konstatiert worden. Man hat die Erscheinung der Krankheit in Europa auf den Zeitpunkt verlegen wollen, wo die Maiskultur in Oberitalien zuerst zu größerer Ausdehnung gedieh, doch hat man hierfür gar keine Beweise (212). Lange Zeit glaubte man aber, daß die krankmachende Ursache nur in dem Mais zu suchen sei, ob diese Ursache nun als eine spezifische Eigenschaft des Maises oder als Folge einer Zersetzung des Maises betrachtet wurde. Bestärkt wurde dies durch die furchtbare Ausbreitung der Krankheit in Rumänien, wo die Krankheit jährlich mehrere 100000 Menschenleben fordert. und wo nach den Untersuchungen von Urbeanu (8) die Landbevölkerung buchstäblich fast nur von Mais lebt und die gesamten anderen Nahrungsmittel im Laufe eines ganzen Jahres zusammen kaum zwei Kilogramm ausmachen. Urbeanu konnte auch nachweisen, daß einseitige Maisernährung pellagraartige Erkrankungen auch beim Huhn hervorruft, und seine Beobachtung ist von Clementi (529) bestätigt worden. Man fand aber auch andere Tiere, die durch Mais pellagrös werden. Beim Schwein tritt die Mineralstoffinsuffizienz allzu stark in den Vordergrund (347), aber Hunde (406), Meerschweinchen (293, 352, 360; Holst [171] hält die Krankheit für polyneuritisch), Mäuse und Ratten werden bei einseitiger Maisnahrung pellagrös.

Dabei scheint allerdings die Ausmahlung des Maises eine gewisse Rolle zu spielen. So gibt Suarez (489) an, daß Mäuse und Tauben, die bei Maisnahrung pellagrös wurden, bei ausschließlicher Fütterung mit feingesiebtem Maismehl oder Maisstärke (Maizena) polyneuritisch wurden und durch Hefe geheilt werden konnten.

Am schlimmsten wirkt Mais, wenn er gekocht ist, und dann hilft auch eine Zugabe von Milch selbst in reichlichen Mengen nicht bei Kaninchen (127) oder

weißen Mäusen (132), während graue Mäuse diese Nahrung vertragen können. Bei Weizensemmel und Milch sah Horbaczewski (132) keine pellagrösen Erscheinungen bei Mäusen.

In Nordamerikas Vereinigten Staaten machte man jedoch die Erfahrung, daß Pellagra, selbst in ihren schwersten Formen, durch eine Nahrung entstehen kann, die überhaupt keinen Mais enthält oder in welcher der Mais jedenfalls nur eine Nebenrolle spielt. Die meisten Patienten hatten sogar volle Gelegenheit zu einer ausreichenden Ernährung, aber meist haben sie aus psychischen Gründen (neurasthenische Angst vor der angeblichen Unbekömmlichkeit gewisser Speisen) sich nur an gewisse Speisen gehalten, wodurch eine große Einseitigkeit in der Ernährung auftrat. Als Beispiele solchen fehlerhaften Ernährungsschemas mag die Nahrung in den Versuchen dienen, die Goldberger und Wheeler (1157) bei freiwillig gemeldeten Gefangenen vornahm: hierzu wurden Weizen und Mais als feine Mehle, Maisstärke, weißer Reis, kleine Mengen Gemüse und Fett verwendet. Die Versuchspersonen bekamen bei leichter Arbeit „nur" 2500—3500 Kalorien täglich mit 41—54 g hauptsächlich pflanzlichem Eiweiß, 91—134 g Fett und 387—513 g Kohlenhydraten. Bei allen elf Versuchspersonen zeigten sich im Laufe von 205 Tagen Gewichtsverlust und allgemeine Schwäche; Leibschmerzen und Kopfschmerzen waren häufig, Durchfälle traten bei drei und Steigerung des Kniereflexes bei fünf Leuten auf. Bei sechs Personen traten gegen Ende des fünften Monats auch typische Hauterscheinungen auf, entgegen allen bisherigen Meldungen aber zuerst am Skrotum und erst in zwei Fällen dann an Händen und am Nacken.

Chittenden und Underhill (599) konnten mit einer Nahrung aus gekochtem Bohnenmehl, Weizenkeks und Leinsamen- oder Baumwollsamenöl bei Hunden typische Pellagra hervorrufen (vgl. 691).

### 4. Bisherige Anschauungen über die Ätiologie.

#### a) Mikroorganismen als Ursache.

Selbstverständlich hat man auch hier anfangs geglaubt, daß eine Infektion die Ursache zu den Pellagraepidemien sei (328, 878), aber da man niemals einen spezifischen Mikroorganismus nachweisen konnte, mußte diese Meinung aufgegeben werden. Harris (326) will wohl mit dem pathologischen Material eines Pellagrafalles auch nach Filtration durch ein Berkefeldfilter bei Affen Pellagra hervorgerufen haben, aber spätere Verfasser, wie Lavinder, Francis, Grimm und Lorenz (397), Siler, Garrison und McNeal (412) sowie Bigland (1137) haben niemals einen Erfolg weder von Inokulationen oder Darreichung von pellagrösem Material per os gesehen. Wenn Baß (183) den infektiösen Charakter der Krankheit dadurch nachgewiesen haben will, daß mit

dem Kot von Pellagrakranken verunreinigter Mais bei Hühnern Pellagra hervorruft, wurde dieser Beweis gegenstandslos, als andere Forscher nachweisen konnten, daß die Hühner überhaupt bei Maisnahrung pellagrös werden.

Babes soll durch Arsenbehandlung bei Pellagra günstige Resultate erreicht haben, was seiner Ansicht nach für die protozoische Natur der Erkrankung sprechen soll. Collodi (117, 118) bestreitet aber diese Schlußfolgerung, denn die beobachteten Verbesserungen können unschwer auch als eine Folge der längst bekannten anregenden und belebenden Wirkung der Arsenpräparate erklärt werden. Alessandrini (126) betrachtete die Maisernährung nur als ein prädisponierendes Moment, indem auf dem Boden der Darmstörungen sich gewisse Nematoden aus der Familie der Filaridae ansiedelten, deren Larven in dem Trinkwasser der Pellagragegenden leben sollten, aber seine Beobachtung ist von keinem anderen Forscher bestätigt worden, und das Vorkommen der Filariden in dem Darminhalt der Erkrankten war wohl ein ebenso zufälliges wie das von allen anderen sonst darin nachgewiesenen Mikroorganismen.

Die von der nordamerikanischen Regierung zur Untersuchung der Ätiologie der Pellagra eingesetzte Kommission will zwar (328) anfangs die Pellagra als eine spezifische Infektion betrachten und sah sich in ihrer Ansicht bestärkt, als in dem endemischen Pellagrazentrum Spartanburg S. C. die Zahl der Pellagraerkrankungen nach der Sanierung der Stadt auffällig zurückging (514). Nach Roberts (1007) ist man später von dieser Anschauung abgekommen und nimmt jetzt allgemein an, daß die Ursache in irgendeiner Insuffizienz der Nahrung liegen muß. Auch Vallardi (169), Patta (103), Carletti (179, 180) und neuerdings Boyd (1187) bestreiten entschieden den infektiösen Charakter der Krankheit, insbesondere die Annahme von Protozoen als Krankheitserreger.

Die italienische Schule nahm vor allem an, daß die Ursache in einem Verdorbensein des zur Ernährung dienenden Maises liegen mußte. In Deutschland wurde diese Ansicht von M. Otto (56) bestärkt, der gefunden haben wollte, daß aus italienischen Kulturen von Aspergillus fumigatus im Gegensatz zu dem deutschen auf Mais stark giftige Substanzen bildeten. Auch Kulturen von Penicillium glaucum ergaben auf Mais Toxinbildung, wobei wiederum die italienischen Stämme sich als die giftigsten erwiesen. Die Resultate dieser Untersuchungen wie seine eigenen Versuche sollten dann nach Tiraboschi (77) das verschiedene lokale Auftreten der Pellagra erklären. Auch Tizzoni (142, 170) betrachtet als Ursache der Krankheit verdorbenen Mais, und zwar sollte ein von ihm aus solchem Mais isolierter Mikroorganismus bei subkutaner Einführung der Kulturen Affen pellagrös machen, während die Verfütterung wirkungslos war. Die Filtrate der Kulturen sollten auch mit dem Blut Pellagröser Präzipitinreaktion geben, nach einer späteren Veröffentlichung des Verfassers (178) allerdings erst nach Zerstörung des Bakterienleibes.

Camurri (184) nimmt auch eine durch Schimmelpilze verursachte Giftbildung im Mais an; das Toxin würde im Organismus des gesunden Menschen durch Antibildung abgewehrt und sollte erst bei erschöpften oder abgeschwächten Personen zur Wirkung kommen können.

Nach Volpino, Mariani, Bordoni und Alpago-Novella (189, 190) sollten Pellagröse wie Gesunde auf wässerige Extrakte von verdorbenem Mais gleich schwach oder gar nicht reagieren. Einführung von 1—2 ccm wässerigem Extrakt aus verdorbenem Mais dagegen sollte bei 12 von 13 Pellagrösen Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems, allgemeine, lokale und kutane Störungen sowie Temperaturerhöhung hervorrufen, während bei Gesunden nur eine nicht spezifische Temperatursteigerung eintrat. Die spezifische Substanz sollte für gesunde Menschen und Tiere fast ungiftig sein, ein Erhitzen auf 115° vertragen und in Wasser löslich sein. Dieses „Pellagrogenin" sollte durch Alkohol ausfällbar sein und damit im Gegensatz zu anderen, bisweilen im verdorbenen Mais vorkommenden Giften stehen, die wenig löslich in Wasser, in Alkohol, Äther dageg n leicht löslich wären. Es gelang den genannten Verfassern jedoch weder mit der Präzipitinreaktion noch mit der Komplementablenkungsmethode oder durch passive Anaphylaxie bei den reagierenden Kranken spezifische Antikörper nachzuweisen, weshalb die Verfasser die Substanz nicht als ein echtes Toxin, sondern als ein anderes Gift betrachteten.

Carbone und Cazzamalli (327) wollen durch Aspergillus fumigatus, ein Penicillium, Mucor racamosus und Trichoderma lignorum Mais so beeinflußt haben, daß graue Mäuse in verhältnismäßig kurzer Zeit mehr oder minder ausgesprochene Hautveränderungen oder andere Zeichen einer pellagrösen Erkrankung zeigten, während der ursprüngliche Mais angeblich ohne jeden Einfluß gewesen sein sollte. Diese Angabe steht aber im Streit mit der allgemein festgestellten Tatsache, daß auch ganz gesunder Mais bei Mäusen Pellagra erzeugt, weshalb den genannten Schimmelpilzgiften höchstens eine prädisponierende Wirkung zuerkannt werden könnte.

### b) Die Wirkung des Maisfarbstoffes Zeochin.

Man fand aber bald tatsächlich eine Substanz in dem Mais, die anscheinend die Entstehung wenigstens der Hauterkrankungen in dem Pellagrasyndrom erklären könnte: der fluoreszierende Farbstoff Zeochin des gelben Maises. Wir haben schon erwähnt, das Horbaczewski bei weißen Mäusen durch gelben Mais und Milch Pellagra erzeugen konnte, während dies bei grauen Mäusen nicht gelang. Er nahm an, daß die Ursache eben in dem alkohollöslichen Farbstoff zu suchen sei, der wie alle anderen fluoreszierenden Farbstoffe notwendigerweise eine Sensibilisierung gegen das direkte Sonnenlicht, eine Überempfindlichkeit gegen Licht überhaupt hervorrufen müßte. Er sah eine Bestätigung

dieser Ansicht darin, daß der gelbe Mais nach Entfernung des Farbstoffes keine Erkrankung mehr hervorrief, während eine Zulage des Farbstoffes zu der normalen Nahrung der Mäuse bei weißen Mäusen Pellagra verursachte, bei grauen Mäusen und Kaninchen dagegen wirkungslos war. Höchstens erzeugten Injektionen der Farbstofflösung bei den grauen Mäusen lokale Hauterscheinungen bei Belichtung, und ebenso soll es nach Suarez (489) bei Kaninchen wirken, während die Verfütterung an graue Mäuse auch nach diesem Verfasser sich als wirkungslos herausstellte. Diese Angaben wurden auch von Raubitschek (153) bestätigt, der sie dahin erweitert, daß das Zeochin nur für Albinos und nur bei Zutritt des Lichtes Hauterscheinungen hervorruft. Auch Ummes (245) betrachtet den fluoreszierenden Farbstoff des gelben Maises als die Ursache der Hauterscheinungen: alle mit Mais gefütterten Mäuse gingen schnell zugrunde, ganz gleichgültig, ob der Mais gelb oder weiß war, aber nur bei dem gelben Mais traten überhaupt Erytheme auf. Die übrigen Pellagraerscheinungen werden auf ein in dem Mais vorhandenes alkohollösliches Toxin zurückgeführt.

So plausibel diese Erklärung auch erscheinen mag, bekam man doch bald Grund, ihre Haltbarkeit zu bezweifeln. Zunächst ist es eine allgemein bekannte Tatsache, daß die Albinos überhaupt und die weißen Mäuse im besonderen viel schwächer und weit hinfälliger als ihre normal gefärbten Artgenossen sind, und Ummes hebt selbst hervor, daß die weißen Mäuse auch beim Hungern schneller im Licht als im Dunkeln zugrunde gehen. Andererseits hatte Rondoni (164) nachgewiesen, daß weißes Licht ganz allgemein den weißen Mäusen schädlich ist, und daß ebenso Maisnahrung an sich, also auch im Dunkeln, bei den Mäusen Pellagra hervorruft, wobei die Tiere verkümmern und das Haar flockenweise ausgeht. Eine besondere Beschleunigung des Krankheitsausbruches unter dem Einfluß des Lichtes konnte von Rondoni überhaupt nicht wahrgenommen werden. Schließlich hat Hirschfelder (250) durch genaue Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, daß das Zeochin überhaupt keine Rolle spielt; die Voraussetzung wäre natürlich, daß der Farbstoff ins Blut überginge und durch seine Fluoreszenz eine Sensibilisierung hervorriefe. Bei den Untersuchungen von Hirschfelder aber zeigte sich zwar eine Fluoreszenz im Serum der Pellagrakranken, aber sie war nicht stärker als in dem normalen Serum gesunder Personen und zeigte auch genau dieselbe Farbe. Schließlich hat Urbeanu (8) gezeigt, daß der farbstoffreie weiße Mais weitaus heftiger pellagrogen als der gelbe Mais wirkt.

Übrigens mag hier verzeichnet werden, daß die krankmachenden Eigenschaften des Maises mit dem Altern abzunehmen scheinen. Schon Bezzola (80) wollte gefunden haben, daß ein Jahr gelagerter Mais auch nach dem Kochen gänzlich wirkungslos gegenüber Ratten war, gleichgültig, ob der Mais frisch

oder verdorben war. Es erscheint fraglich, ob der Verfasser seine Versuche lange genug ausgedehnt hat, aber Nitzescu (406) will mit Sicherheit nachgewiesen haben, daß frischer Mais bei Hunden schädlicher als gelagerter wirkt.

### c) Einfluß des Maistoxins.

In Übereinstimmung mit Ummes und mit ihm gleichzeitig betrachtet Rondoni (244) die eigentlichen pellagrösen Erscheinungen als Wirkungen eines Maistoxins, wobei er vorläufig dahingestellt läßt, ob dies ursprünglich in dem Mais vorhanden ist oder erst durch Gärung oder Fäulnis entsteht. Er neigt wohl zu der letzteren Annahme, denn ein wässeriges Extrakt aus verdorbenem Mais verursachte tatsächlich auch bei Gesunden eine leichte Reaktion mit mäßiger Temperaturerhöhung, Schwindel nud Unwohlsein. Ebenso will Rondoni gefunden haben, daß diese Reaktion wirklich bei Pellagrösen stärker ausgeprägt sei und häufiger auftritt als bei Gesunden, weshalb an einer Spezifität der Reaktion bei Maisnahrung kaum zu zweifeln sei. Aber einerseits konnte er niemals die von Volpino und seinen Mitarbeitern (189, 190) behauptete Heftigkeit der Symptome bei Pellagrösen beobachten, die ja nach diesen Verfassern geradezu die Natur einer anaphylaktischen Reaktion besitzen sollte. Rondoni kann sich deshalb nicht zu der Meinung durchringen, daß die unverkennbare Überempfindlichkeit gegen das Maiseiweiß von ätiologischer Bedeutung sein sollte.

Dies wird schließlich gestützt auch durch eine spätere Arbeit von Volpino (360) selbst. Er fand zwar die Überempfindlichkeitsreaktion gegen die Zersetzungsprodukte des Maiseiweißes in 90% bei Pellagrösen, aber auch in 20% der untersuchten vollkommen gesunden Personen. Die Spezifität der Reaktion ist also nur sehr bedingtermaßen vorhanden. Ebenso war es unmöglich, durch das sogenannte Pellagrogenin eine passive Anaphylaxie beim Meerschweinchen zu erzeugen, was doch die erste Bedingung gewesen wäre. Auch Lui und Baccelli (264) erklären die Präzipitinreaktion für unbrauchbar zur Frühdiagnose, denn sie war nicht immer vorhanden, wenn sie auch gewöhnlich sowohl im Frühstadium wie im akuten Stadium auftrat, sowohl bei Vorhandensein als bei Nichtvorhandensein von Darmstörungen, aber auch bei Sera von vollkommen gesunden Personen.

Volpino gibt auch an, daß sein Pellagrogenin im Serum der Kranken weder Komplementbindung noch eine spezifische Präzipitinreaktion hervorruft, wenn er auch andererseits durch wiederholte Injektion der 10proz. Lösung schließlich eine gewisse Immunität erreicht haben will, indem die so behandelten Tiere der Schädlichkeit der Maisnahrung länger widerstehen konnten. Wenn man aber weiß, wie außerordentlich verschieden je nach inneren und äußeren Umständen die Inkubationszeit auch für gewöhnlich ist, wird man kaum geneigt sein, dieser Behauptung viel Wert beizulegen.

Andere Forscher wollen die Schädlichkeit des Maises darauf begründen, daß der Mais Verdauungsstörungen hervorruft. Nun hatte ja schon Behring anläßlich seiner großen Tuberkuloseuntersuchungen feststellen können, daß bei Darmstörungen die Möglichkeit gegeben wird, daß unzersetztes Eiweiß direkt aus dem Darmkanal in den Organismus übergehen kann. Bei Maisnahrung sollte in derselben Weise vor allem das Zein aus dem Darminhalt direkt ins Blut übergehen und damit eine Überempfindlichkeit hervorrufen. Vor allem wurde behauptet, daß im Blut der Pellagrösen zeinabbauende Fermente vorhanden seien, die von Nitzescu (359, 399, 406, 442) nachgewiesen sein sollten. Aber schon Babes und Jonescu (394) konnten nachweisen, daß die Abderhaldensche Reaktion auf zeinabbauende Fermente einerseits nicht stets im Blute der Pellagrösen vorhanden ist, andererseits häufig auch bei vollkommen gesunden Leuten auftritt, wenn zufällig eine kleine Magendarmstörung den Übertritt von Zein ins Blut gestattet.

Gosio hatte schon behauptet, daß das Serum Pellagröser ein gegen Maiseiweiß gerichtetes Präzipitin enthielte, aber auch diese Reaktion ist nach Rondoni (158) nicht spezifisch für Pellagra. Die Reaktion wird wie die Abderhaldensche Abwehrfermentreaktion auch vom Serum normaler Menschen gegeben, genau wie bei allen anderen vegetabilischen Extrakten. Und nach Carletti (180) kommen weder Heteropräzipitine noch Maispräzipitine im besonderen regelmäßig im Blute der Pellagrösen vor, wie auch die Maisostägminreaktion bei dieser Krankheit versagte. Das gelegentliche Vorkommen solcher Präzipitine kann deshalb die Frage nach der Ätiologie der Pellagra jedenfalls nicht lösen. Das Blut der Erkrankten ist wohl auch bisweilen hypertoxisch für andere, doch kann dies nur sehr bedingterweise mit der Maisnahrung zusammenhängen.

In dieselbe Richtung zeigen auch die Resultate der Untersuchungen von Lucatello und Carletti (161), wonach Antigene aus Milz und Nebennieren von Pellagrakranken zwar bisweilen eine Komplementbindung ergaben, doch war bei keinem Antigen die Reaktion positiv gegenüber allen Seris. Und bei den Versuchen von Volpino und Bordoni (463) zur Erzielung einer aktiven Immunität konnte höchstens bei Meerschweinchen der Eintritt des Todes „verzögert" oder beim Menschen eine „geringe Besserung" erzielt werden. Die Behauptung von Volpino, daß Einspritzungen von Maisextrakt bei Pellagrösen eine aktive Immunität hervorrufen können, und daß ebenso eine längere Ernährung mit Mais schließlich eine Immunität gegen Maiseiweiß hervorrufen sollte, steht in so offenbarem Widerspruch zu den allgemein bekannten Tatsachen, daß sie offenbar auf irgendwelchen Versuchsfehlern oder Irrtümern bei Deutung der Versuchsergebnisse beruhen muß.

Daß Zein durch die erkrankten Schleimhäute hindurchgehen kann, steht

wohl zweifellos fest (359, 394, 406, vgl. 742), aber ebenso sicher ist nach den Versuchen von Rondoni (348), daß wir bei den Pellagrösen keinesfalls von einer Überempfindlichkeit gegen Maiseiweiß als Ursache der Krankheit sprechen können. Raubitschek (263) konnte auch bei den Pellagrösen keine für alle Fälle gültigen Abweichungen im serologischen Verhalten des Blutes der Pellagrakranken nachweisen, weshalb die Krankheit sicherlich andere Ursachen haben muß.

### d) Bedeutung der Insuffizienz des Maisproteins.

Nachdem die Arbeiten der amerikanischen Forscher die Augen für die Bedeutung der Vollständigkeit oder der Insuffizienz des Eiweißes für die Gesundheit und das Gedeihen geöffnet hatten, glaubte man die Lösung des Rätsels gefunden zu haben. Daß das Zein tatsächlich insuffizient ist, ging ohne weiteres aus den Untersuchungen von Osborne und Mendel (217) und Funk (323) hervor. Albertoni und Tullio (337) haben dann die Verhältnisse bei Menschen näher untersucht und kamen zu dem Resultat, daß Maiskost in der Regel langsamer verdaut wird und deshalb zu stärkeren Fäulniserscheinungen Veranlassung gibt, daß Maiseiweiß überhaupt schlecht und unzulänglich ausgenutzt wird und eine eventuelle Stickstoffanreicherung bei Kindern bei der Maisernährung nicht auf Eiweißansatz, sondern auf Retention von Stickstoffschlacken beruhte. Die Verfasser kommen deshalb zu dem Schluß, daß die Schädlichkeit der Maiskost in dem Mangel des Maiseiweißes hinsichtlich gewisser stickstoffhaltiger Bausteine zu suchen wäre. Baglioni (393) fand ebenfalls, daß Zein wie Gliadin unvollständig sein müßte und daß eine Stickstoffspeicherung mit der Ernährung bei diesen Eiweißarten auf Retention von Schlacken beruhen muß, da trotz dieser Retention der Gewichtsverlust unaufhaltsam vergrößert wurde. Auch Röhmann (472) wie auch neuerdings Boyd (1066) betrachten diese Insuffizienz des Maiseiweißes als Hauptursache für die Entstehung der Pellagra, wenn auch der letztere betont, daß noch andere Faktoren mitsprechen müssen. Nitzescu (442) hatte auf Grund der Untersuchungen von Albertoni und Tullio wie von Baglioni seine alte Anschauung in derselben Richtung korrigiert und nahm dann als Ursache zur Entstehung der Pellagra teils die Insuffizienz des Zeins, teils die Einwanderung von nativem Maiseiweiß in den Organismus an. Zu denselben Resultaten war auch schon früher Raubitschek (263) gekommen, und in derselben Weise hatte schon Centanni und Galassi (293) gleich nach Bekanntwerden der Osborneschen Untersuchungen die Insuffizienz des Maiseiweißes als Hauptursache für die Entstehung der Pellagra angenommen, wobei die photodynamisch aktivierende Wirkung des Zeochins eine unterstützende, aber im großen ganzen ziemlich bedeutungslose Rolle spielen sollte.

### e) Erfahrungen in Nordamerika.

Während man in Italien auf Grund der dortigen Verhältnisse notgedrungen zu der Überzeugung gekommen war, daß die Hauptursache der pellagrösen Erkrankungen direkt oder indirekt in der Nahrung, und zwar in dem Mais, zu suchen sei, hatten die Erfahrungen in Nordamerika in einer Hinsicht ganz andere Ergebnisse gezeitigt. Wir haben schon erwähnt, daß die von der Regierung eingesetzte Kommission zunächst eine rein infektiöse Natur der Krankheit annahm, daß man aber auch hier allmählich davon abkam. Zunächst betonten Siler, Garrison und McNeal (364), daß die Pellagra durchaus nicht nur an Maiskost gebunden sei, daß vielmehr zwischen der Erkrankung und der Ernährungsweise zunächst überhaupt keine deutlichen Beziehungen vorhanden seien. Das ging dann auch aus den Untersuchungen von Chittenden und Underhill (599) hervor, die mit einer Ernährung durch gekochtes Bohnenmehl oder Erbsenmehl, Weizenmehl, Keks und Baumwollsamen- oder Leinöl trotz Stickstoffgleichgewicht die als Versuchstiere benutzten Hunde sehr rasch schwer pellagrös werden sahen. Durch Zugabe von Fleisch wurde Heilung erzielt, falls diese Zugabe rechtzeitig genug geschah. In einer Kritik dieser Arbeit kommen McCollum und Simmonds (691) zu dem Resultat, daß die krankmachende Nahrung ein verhältnismäßig geringwertiges Eiweißgemenge und Mangel an A und B aufwies, während das Verhältnis der Mineralstoffe in der Nahrung gleichzeitig höchst ungünstig war. Sie betonen, daß man bei der Ätiologie der Krankheit nicht allein die Proteinfrage berücksichtigen darf, sondern auch alle anderen Faktoren in der Nahrung mit in die Rechnung ziehen muß. Und an anderer Stelle heben sie die Bedeutung des Minimumgesetzes auch für diesen Fall hervor: es ist unmöglich, bei der Beurteilung der krankmachenden Ursache den Minimalbedarf an irgendeinem Nährstoff zu bestimmen, wenn man nicht gleichzeitig den biologischen Wert aller anderen in der Nahrung gleichzeitig vorkommenden Faktoren angeben kann.

Es will deshalb nicht viel besagen, wenn Jobling und Petersen (534) anläßlich des Ausbruches einer Pellagraepidemie in Nashville Tenn. feststellen konnten, daß die Nahrung der Erkrankten in den meisten Fällen hinreichend Protein enthalten hätte. Denn damit ist nichts gesagt, weder über die biologische Wertigkeit des verabreichten Eiweißes noch über die anderen Faktoren in der Nahrung. Da würde das Resultat von Funk (303) weit mehr aussagen, der im Endosperm des Maiskornes wie im polierten Reis eine große Armut an allen Nährstoffen mit Ausnahme von Stärke fand. Aber auch dies hat keine große Bedeutung für die vorliegende Frage, denn bei der pellagrogenen Nahrung wird gewöhnlich das ganze Korn zur Nahrung verarbeitet, und wir haben schon oben gesehen, daß das reine Endosperm nicht Pellagra, sondern Beriberi verursacht.

In Italien war es Bravetta (1102), der zuerst das Auftreten von Pellagra unabhängig von Maisnahrung konstatierte. Er fand ein reichliches Auftreten von Pellagrafällen in den italienischen Irrenhäusern, trotzdem die Kost in diesen Anstalten reichlich und abwechslungsreich war und Proteine und Vitamine in genügender Quantität enthielt. Er bemerkt aber, daß es sich stets um geschwächte, kachektische Individuen handelte; und wir wissen ja, wie in den Irrenhäusern, wie übrigens auch bei nicht internierten Neurasthenikern sich sehr leicht eine fast manische Abneigung gegen gewisse Nahrungsmittel herausbilden kann, wodurch trotz reichlichen Angebotes doch schließlich eine große Einseitigkeit der Nahrung entstehen kann. Man muß wohl annehmen, daß das auch hier der Fall gewesen ist.

### f) Bedeutung des Eiweißmangels an sich.

Die alten Anschauungen über die Bedeutung des Eiweißes haben überhaupt die klare Erkenntnis in dieser Frage sehr häufig verhindert. Darauf ist wohl zurückzuführen, daß sowohl Bigland (1139), als Chick und Hume (1108) den Mangel an Eiweiß als Hauptursache betrachten. Letztere konnten bei Darreichung einer sonst ausreichenden Nahrung, in der aber das Protein in Form von Maiskleber verabreicht wurde, keinerlei pellagraartige Symptome (abgesehen von Erythem) und im besonderen keine der charakteristischen Nervenveränderungen bei den Versuchstieren nachweisen. Andererseits haben wir eben gesehen, wie Bravetta Pellagra bei angeblich ausreichender Stickstoffversorgung fand. Und Goldberger, Wheeler und Sydenstricker (1101) fanden bei dem Vergleich zwischen pellagrösen und nichtpellagrösen Haushaltungen in Nordamerika keine Beziehungen zwischen dem Auftreten der Krankheit und weder der verabreichten Energiemenge noch der Eiweißmenge.

Die letzgenannten Verfasser wollen aber konstatiert haben, daß bei den Pellagrakranken die vorhergehende krankmachende Nahrung verhältnismäßig arm an animalischen Erzeugnissen war, besonders an Milchprodukten und Eiern. Dagegen trat die Krankheit gleichmäßig auf bei Mais-, Weizen- und reifer Leguminosennahrung, weshalb sie doch als eine der krankmachenden Ursachen die Eiweißinsuffizienz betrachten müssen. In die gleiche Richtung weisen auch die Versuche von Goldberger und Wheeler (1157) mit Sträflingen, die wir schon oben zitiert haben, sowie die Untersuchungen von Boyd (1187) bei dem Ausbruch von Pellagra unter den kriegsgefangenen Türken in El Kantara. Letzterer wollte durch Ruhe und Verabreichung von vollwertigem Eiweiß gute Besserung erzielt haben.

### g) Pellagra und Hungerödem.

Bigland (1037) neigt dazu, die Pellagra als eine Folge von Unterernährung zu betrachten und möchte die Krankheit in Parallele mit dem Hungerödem setzen. Dagegen sprechen aber einerseits die eigenen Erfahrungen Biglands (1137), wie die von Enright (1176) bei den pellagrakranken deutschen Kriegsgefangenen in Ägypten, denn beide Verfasser heben ausdrücklich hervor, daß keine Unterernährung im gewöhnlichen Sinne vorlag. Andererseits wird das Gegenteil ausdrücklich von Harris (1062) behauptet; denn nach seinen Beobachtungen ist die Pellagra in Italien während des Krieges trotz der elenden Ernährungsverhältnisse entschieden zurückgegangen.

### h) Vitaminmangel.

Ruhl (439), McCollum und Simmonds (691) und Bravetta (1102) betonen übereinstimmend, daß trotz der Nervenerscheinungen ein Mangel an Funkschen Vitaminen nicht die Ursache sein kann, daß dieses vielmehr in der krankmachenden Nahrung stets genügend vorhanden war. Der Unterschied zwischen Vitaminmangel und Pellagra liegt außerdem offen zutage: Bei Vitaminmangel entstehen die Paresen infolge Degeneration der Muskulatur oder, wenn man so will, der distalen feinen Nervenverästelungen, während bei der Pellagra die Degeneration gerade das zentrale System heimsucht.

### i) Komplettinmangel.

Dagegen finden wir häufig genug Mangel an anderen Komplettinen als Ursache hervorgehoben. Nightingale (368) lebt allerdings in dem Irrtum, daß Pellagra und Zeismus nur bei enthülstem Mais auftreten, weshalb er einen allgemeinen Komplettinmangel als Ursache annimmt. Dieser Irrtum wird von McCollum und Simmonds (691) dahin korrigiert, daß nicht Funks Vitamin fehlt, wohl aber ein Mangel an A oder B oder an beiden zugleich neben anderen Ursachen von ätiologischer Bedeutung sein muß. In einer anderen Arbeit von McCollum, Simmonds und Parsons (878) wird allerdings die Bedeutung des Komplettinmangels weiter dahin eingeschränkt, daß dadurch die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen herabgesetzt werden sollte und daß die Hauptsache eben die Infektion sei. Goldberger, Wheeler und Sydenstricker (1101, 1157) nehmen dagegen den Komplettinmangel als eine direkte Ursache an, wenn auch andere Faktoren mithelfen müssen, damit das typische Bild der Pellagra entstehen soll. Zu derselben Ansicht bekannte sich Hopkins (1066) in der öfter zitierten Aussprache der englischen Ärzte über die klinische Bedeutung der Komplettine in London 1920.

### k) Einfluß der Mineralstoffe.

Wie wir aus dem Vorhergehenden sehen, hat man auch bei dieser Krankheit fast alle Ernährungsfaktoren mehr oder minder direkt für die Entstehung der Krankheit verantwortlich machen wollen. Es bleibt nur noch die Mineralstoffzufuhr und es fehlt auch nicht an Stimmen, die Mängel in dieser Hinsicht als Ursache betrachten wollen. Der erste Verfasser, der den Mineralstoffwechsel berücksichtigt hat und gleichzeitig der einzige, der in dieser Hinsicht wirklich systematische Versuche unternommen hat, war der rumänische Arzt Urbeanu (8). Er war überhaupt der erste, der die Frage experimentell näher untersucht hat und kann in seinen letzten Veröffentlichungen auf eine gewaltige Zahl von langausgedehnten Tierversuchen verweisen, die sich teilweise bis auf die fünfte bis sechste Generation erstrecken. Urbeanu ist es aufgefallen, daß der Mais äußerst arm an Mineralstoffen, besonders an Basen im allgemeinen, aber auch an Phosphor, ist, und daß der weiße Mais in dieser Hinsicht schlechter gestellt ist als der gelbe. Bei seinen an Hunden, Meerschweinchen, Hühnern, Tauben und Menschen angestellten Versuchen erwies sich durchgängig der weiße Mais auch als viel gefährlicher als der gelbe. Wenn er auch dem Mangel an Phosphor eine gewisse Bedeutung nicht absprechen will, betrachtet er als das hauptsächliche schädigende Moment doch den allgemeinen Mangel an Basen. Bei der fehlenden Möglichkeit zur genaueren Mineralstoffanalyse mußte er sich aber Beschränkung auflegen und hat deshalb bei seinen Versuchen hauptsächlich nur die Kalimenge in den Nahrungsmitteln wie in dem Stoffwechsel berücksichtigt, wobei er von der Tatsache ausging, daß in den Vegetabilien (wie übrigens auch in den animalischen Nahrungsmitteln) das Kali weitaus die Hauptmenge der Basen in der Asche ausmacht. Außerdem fand er, daß die heilenden Nahrungsmittel, besonders Kartoffeln und grüne Gemüse, sehr reich an Kali sind, weshalb er in seinen Arbeiten fast stets nur von Kali spricht, wenn auch betont wird, daß hier nur pars pro toto zu verstehen ist.

Schon mit Zugabe von Kaliumkarbonat allein konnte Urbeanu bei ausschließlicher Maisnahrung das Entstehen von pellagrösen Symptomen bei Hühnern verhüten. Weniger gut gelang dies, wenn statt des Karbonates das Phosphat gereicht wurde; in dem Falle, wie auch bei weißem Mais überhaupt, war auch die Darreichung von kohlensaurem Kalk unbedingt notwendig. Damit stimmt auch, daß Nicolaidi (285) auch bei vollkommen Gesunden unter dem Einfluß der einseitigen Maisernährung Kalzium- und Magnesiumbilanz negativ werden sah, während die Phosphorbilanz positiv blieb.

Während Goldberger und Wheeler (1157) die Frage offen lassen, ob nicht auch eine Insuffizienz der Mineralstoffe für die Ätiologie der Pellagra von Bedeutung sein kann, bejahen sie selbst in einer anderen Arbeit (1101) diese Frage,

und damit steht auch in Einklang, daß nach Centanni und Galassi (293) die Meerschweinchen, die sonst überaus empfindlich gegen Mais wie gegen Körnernahrung überhaupt sind, bei einer genügenden Zulage von Grünfutter die Maisnahrung ausgezeichnet vertragen.

Wir haben schon früher gesehen, daß die Getreidearten überhaupt, also auch der Mais, Mangel an Basenüberschuß und ganz besonders an Kalk aufweisen, und es wäre doch höchst sonderbar, wenn nicht das Minimumgesetz auch hier und in dieser Beziehung Geltung besitzen sollte (664).

### l) Einfluß der Kieselsäure.

Alessandrini und Scala (312, 338, 356) führen die Entstehung der Pellagra ebenfalls auf Eigenschaften in dem Mineralstoffwechsel zurück, haben aber ihre ganz besondere Anschauung, die wohl einen gewissen Zusammenhang mit einer geäußerten Vermutung über die Entstehung des Kropfes besitzen. Nach ihnen soll das Trinkwasser in solchen Gegenden, wo die Pellagra herrscht, ungewöhnlich reich an kolloidaler Kieselsäure sein, und sie wollen durch ihre Versuche diesen Kieselsäureüberschuß als das ätiologische Moment bei der Pellagra bewiesen haben, wobei sie der Maisnahrung höchstens eine prädisponierende Wirkung beimessen. Diese Wirkung der Kieselsäure sollte besonders durch Chlorkalk (!) und Tonerdehydrat unterstützt werden, und Voegtlin (398), der offenbar durch ihre Arbeiten beeinflußt worden ist, macht dementsprechend das in vielen Vegetabilien enthaltene Aluminium für die Entstehung der Krankheit mit verantwortlich. Neuerdings hat jedoch Breest (1271) einwandfrei nachgewiesen, daß durch lösliche Kieselsäure, noch mehr durch lösliche Silikate, eine geringe Anreicherung an Kieselsäure im Tierorganismus stattfinden kann, daß aber Kieselsäurehydrat überhaupt nicht resorbiert wird und daß die Tiere bei sonst suffizienter Nahrung vollkommen gesund bleiben. Da außerdem Alessandrini und Scala eine vollständige Heilung der Kieselsäurebeschädigungen durch Alkalien oder durch kohlensauren Kalk erzielten, auch die angegebenen pathologisch-anatomischen Befunde dafür sprechen, muß man wohl die in ihren Versuchen gefundenen Schädigungen als lokale oder allgemeine Säureschädigung auffassen.

### m) Einfluß der Psyche.

Zum Schluß müssen wir darauf aufmerksam machen, daß, wie bei allen anderen Ernährungskrankheiten auch bei der Pellagra die Entstehung der Krankheit durch psychische Ursachen wesentlich beschleunigt werden kann (1007). Heimweh, Kummer und Sorgen, überhaupt alles, was die Psyche drückt, beschleunigt entschieden den Ausbruch der Pellagra.

### n) Komplikationen.

Während eine Vergesellschaftung von Pellagra mit Skorbut ziemlich häufig vorkommt (171), sind Fälle von Pellagra und Beriberi gleichzeitig bisher unbekannt geblieben. Es ist dies leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß die Inkubationszeit für Beriberi sehr kurz ist und daß diese Krankheit an sich schon sehr akut verläuft, während die Inkubationszeit der typischen Pellagra sich für gewöhnlich über Jahre erstreckt.

## 5. Zusammenfassung.

Will man bei einer Ernährungskrankheit die Ursache erforschen, so ist es notwendig, daß man auch die Faktoren kennt, die Heilung bringen können. Aus dem Vergleich der gesundheitbringenden Nahrung mit der krankmachenden lassen sich dann am ehesten Schlüsse darüber ziehen, welche fehlenden Faktoren oder welche vielleicht im Übermaß vorkommenden Faktoren man für die Entstehung der verschiedenen Symptome verantwortlich machen muß. Zunächst haben wir da die Tatsache festzustellen, daß eine einseitige Zulage von Butter hier wie auch bei anderen Ernährungskrankheiten eher den Zustand verschlimmert als verbessert (1158). Als heilbringende Nahrung gibt Enright (1176) Brot, Fleisch und Ei an, aber man kann nicht behaupten, daß seine Erfolge besonders ermunternd waren, obgleich er es doch in dem Gefangenenlager stets mit frischen Fällen zu tun hatte. Von den 65 beobachteten Fällen wurden nur 46,1% geheilt, und weitere 33,8% unter starker Gewichtszunahme gebessert. Bei einer frisch auftauchenden Ernährungskrankheit muß man von einer richtigen Behandlungsweise ganz entschieden einen besseren Erfolg erwarten.

Auch Boyd (1187), der ebenfalls seine Erfahrungen in Ägypten, aber bei den türkischen Gefangenen gemacht hat, gibt neben Körperruhe als wesentlichsten Heilfaktor die Verabreichung eines besseren Eiweißes an; als die Nahrung biologisch vollwertiges Eiweiß enthielt und gleichzeitig die Arbeit eingestellt wurde, sank die Erkrankungszahl jäh herab.

Nachdem einmal die Insuffizienz des Proteins in der krankmachenden Ernährung klar erkannt worden war, ist es nur selbstverständlich, daß diese Verbesserung der Eiweißzufuhr das Hauptmoment in der heilbringenden Diät werden würde. McCollum, Simmonds und Parsons (878) geben so als bestes Mittel zur Ergänzung der Diät die Darreichung von Milch und Milchprodukten an, und Roberts (1006) verlangt ebenfalls mageres Fleisch, Eier, Butter und Milch in der Diät. Roberts ist jedoch neben Urbeanu der einzige geblieben, der auch großen Wert auf die Zufuhr von basenreichen Vegetabilien (keinen reifen Hülsenfrüchten!) gelegt hat. Er betont, daß in den Vereinigten

Staaten, wo in den letzten 20 Jahren etwa eine halbe Million Pellagraerkrankungen mit 10% Mortalität vorgekommen sind, die Zahl der Erkrankungen ebenso wie die Schwere derselben ganz bedeutend abgenommen hat, seitdem man eine fehlerhafte Ernährung als Hauptursache der Krankheit erkannt hat. Insbesondere ist die früher häufige akute typhöse Pellagra, die den Hauptprozentsatz der Sterbefälle lieferte, heute nur noch selten, dafür jedoch nehmen an Zahl die leichten, oft gar nicht als Pellagra erkannten, besonders auch die dermatitislosen Fälle („Pellagra sine Pellagra") erheblich zu.

Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß die Insuffizienz des Eiweißes in der krankmachenden Nahrung bei weitem nicht imstande ist, als alleinige Ursache die Entstehung des Pellagrasyndroms zu erklären. Aus den unzähligen Versuchen, besonders der amerikanischen Schule, über insuffizientes Eiweiß, die sich teilweise über mehrere Generationen von Versuchstieren erstrecken, findet man bei sonst hinreichender Ernährung nicht einen einzigen pellagraähnlichen Fall erwähnt. Die Folgen der Eiweißinsuffizienz sind Gewichtsstillstand, Abmagerung, Widerwillen gegen das Essen, Kachexie und Tod in Herzschwäche, wenn nicht interkurrierende Krankheiten vorzeitig dem schon geschwächten Leben ein Ende setzen. Wenn auch diese Symptome bei der Pellagra sehr ausgesprochen sind, kommen aber dazu einige andere, die äußerst charakteristisch sind und sicherlich andere Ursachen haben müssen. Die Häufung der dermatitislosen Fälle in Amerika, wo Mais nicht eine so ausschließliche Rolle in der Ernährung wie in Italien spielt, macht den Gedanken sehr wahrscheinlich, daß das Zeochin ganz besonders für dieses Symptom verantwortlich sein muß. Aber auch dieses Symptom, das übrigens auch durch übermäßigen Kochsalzgenuß und Säureüberschuß in der Nahrung wenn nicht direkt hervorgerufen, so doch mit Sicherheit wesentlich verschlimmert wird, ist durchaus kein Charakteristikum für die Krankheit. Als wirklich charakteristische Symptome müssen wir die nervösen Störungen betrachten, die offenbar im Zentralnervensystem ihren Ausgang haben. Es muß aber offen zugestanden werden, daß wir bis jetzt gar keinen Faktor kennen, der selektiv das Rückenmark und die großen Nervenstämme in dieser Weise angreift. Hier ist noch ein Punkt, der entschieden der Aufklärung bedarf.

Außerordentlich wichtig in dieser Hinsicht können vielleicht die Arbeiten von Urbeanu werden. Nach den unendlich vielen Erfahrungen, die ich selbst im Laufe von 12 Jahren bei der Untersuchung von Kranken gemacht habe, scheint Basenmangel überhaupt vor allem eine Minderwertigkeit des Nervensystems zu bedingen, die sich ganz besonders in Neurasthenie und Migräne kundgibt. Damit stimmen auch die Erfahrungen von Hirschstein überein, der außerdem in einem besonderen Fall von Migräne Mangel an organisch gebundenem Schwefel als beitragende Ursache analytisch nachgewiesen haben will.

Auch dieser Mangel an Schwefel in organischer Bindung ist gerade ein Charakteristikum für die pellagrogene Ernährung, und ebenso ist es sehr bezeichnend, daß als heilbringende Nahrung vor allem zystinreiche Eiweißarten genannt werden.

Es wäre denkbar, daß der Mangel an Basen überhaupt, besonders an Kalk und Kali, zusammen mit Säureüberschuß und Mangel an organisch gebundenem Schwefel vielleicht im Laufe der Zeit imstande sein könnte, derartige Nervendegenerationen hervorzurufen, ganz besonders, wenn sie durch Eiweißinsuffizienz und Mangel an A, B und D, teilweise auch an C unterstützt werden.

# Schlußwort.

Wie wir im vorhergehenden gesehen haben, ist das Material der modernen Ernährungslehre immer noch in Tausenden kleinen Arbeiten verzettelt. Es ist eine gewaltige Aufgabe, auch nur die für das Verständnis notwendigsten Arbeiten zusammenzusuchen, und noch mehr wird ein solches Einarbeiten in den Stoff dadurch erschwert, daß man häufig eine Tatsache nirgends direkt ausgesprochen findet, sondern sie entweder als dem Spezialisten schon allgemein bekannt zwischen den Zeilen herauslesen muß, sie häufig aber auch wie bei der Frage nach der Bedeutung des Basenüberschusses als selbst von den Fachleuten noch unerkannt sich erst durch den Vergleich einer großen Anzahl von Arbeiten herausarbeiten kann. Man kann deshalb den Laien — und zu den Laien gehören in diesem Falle auch die praktischen Ärzte und die Nahrungsmittelchemiker — keinen Vorwurf daraus machen, daß ihre Ansichten über die moderne Ernährungslehre und über die Resultate der Forschungen der Ernährungsphysiologie überaus verworren und unklar sind, wenn überhaupt irgendwelche selbständige Ansichten vorhanden sind.

Aber auch dem Fachmanne selbst wird es außerordentlich schwer, das ganze Gebiet zu übersehen, und diese Schwierigkeit zeigt sich vor allem bei der Planung und Durchführung der Versuche. Dank der unausgesetzten Bemühungen der amerikanischen Schule ist gerade in dem letzten Jahre auch hierin eine gewisse Klärung erfolgt, so daß man für die Zukunft auf eine größere Einheitlichkeit der Resultate hoffen kann. Es haben sich gewisse Schemata ausgebildet, die sich bei der Untersuchung der einzelnen Komplettine als anwendbar und praktisch erwiesen haben, aber die Handhabung der ganzen Methodik verlangt Kritik, Takt, Literaturkenntnis und große Übung.

### 1. Die Schwierigkeiten der modernen Ernährungsversuche.

Es ist hiermit wie mit den feineren chemischen Untersuchungsmethoden. Auch die eingehendste Beschreibung und das peinlichste Einhalten dieser Vorschriften können keinen vollen Erfolg garantieren. Ein solcher stellt sich erst ein, wenn die Methode durch Übung in Fleisch und Blut übergegangen ist. Auch der beste Analytiker wird keine sicheren Resultate erzielen können, wenn

er eine komplizierte Methodik zum ersten Male benutzen will: Erst muß er sich an blinden Versuchen mit der Arbeitsweise voll und ganz vertraut machen.

Bei den biochemischen Ernährungsversuchen sind die Sehwierigkeiten aber unendlich viel größer als bei den chemischen Untersuchungen, wo man die zu untersuchende Substanz fest und sicher in Glaswänden eingesperrt hält. Das Untersuchungsmaterial des Ernährungsphysiologen ist der lebende Organismus mit seinen unendlich mannigfaltigen individuellen Verschiedenheiten, die schon durch ganz unscheinbare Umstände ausschlaggebend verändert werden können.

Wir haben schon wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß bei diesen Untersuchungen ein Versuch von mehrmonatiger Dauer immer noch nichts Sicheres aussagen kann, ja, daß selbst ein ganzes Leben häufig nicht ausreicht, absolut sichere Aufschlüsse zu geben. Es bleibt da nichts anderes übrig, als die Versuche über Generationen fortzusetzen, und erst wenn die fünfte, sechste Generation immer noch eine vollkommen normale Entwicklung zeigt, können wir annehmen, daß die gewählten Versuchsverhältnisse tatsächlich in den blinden Veruchen den natürlichen Verhältnissen genügend entsprechen. Erst dann können wir zu negativen Untersuchungen übergehen, indem wir den Einfluß studieren, den die Auslassung oder Anhäufung des einen oder anderen Faktors in der Nahrung ausüben könnte.

Aber auch bei der Deutung dieser negativen Versuche müssen wir die schärfste Kritik walten lassen. Wir haben es eben nicht mit chemisch konstanten Individuen, sondern mit lebenden Wesen zu tun, die, wenn sie sich auch in unseren Augen so ähnlich wie zwei Abzüge von einem Negativ zeigen mögen, doch ihre großen individuellen Verschiedenheiten besitzen. Bei einer geringen Anzahl Versuchsobjekte muß man deshalb stets mit Zufälligkeiten rechnen, die vielleicht unter Umständen den ganzen Versuch gefährden. Erst eine größere Anzahl Versuchsobjekte können in dieser Richtung einigermaßen Sicherheit gewähren.

Wie Zufälligkeiten das Resultat beeinflussen können, haben wir oben öfter Gelegenheit zu sehen gehabt. Ich erinnere z. B. an die Tiere, die bei den Vitaminversuchen ihren eigenen Kot fraßen: eine sicherlich widernatürliche Angewohnheit, die sonst den Tieren im Kampfe ums Dasein entschieden nur Schaden bringen könnte, in diesem Falle aber lebensrettend wirkte. Andere solche individuelle Eigentümlichkeiten liegen in der größeren oder geringeren Zeugungsfähigkeit bzw. Empfängnisfähigkeit, in der Zahl der Jungen eines Wurfes usw. Mit allen diesen Eigentümlichkeiten muß man unbedingt vertraut sein, wenn man nicht zu den wildesten Fehlschlüssen verführt werden will. Als in dieser Beziehung vorbildlich möchte ich nochmals das Studium der Arbeiten von Robertson und Ray (483—487) auf das eindringlichste empfehlen. Hier sind die Lebensbedingungen von Mäusen eingehend studiert worden,

vorzügliche Käfige und Nahrungsbehälter angegeben, die die sonst gewöhnlichen Fehler nach Möglichkeit vermeiden, endlich genügend auf das psychische Moment Rücksicht genommen worden und Methoden zum raschen Wiegen vieler Tiere sowie zur Handhabung einzelner Tiere unter Vermeidung der Schockwirkung mitgeteilt worden. In der folgenden Arbeit geben die Verfasser dann eine sehr genaue und spezifizierte Schilderung der Entwicklung, des Wachstums, des Geschlechtslebens, kurz und gut des ganzen Lebenszyklus der Tiere an, wie wir sie kaum sonst irgendwo finden.

Aber auch diese Angaben genügen nicht, denn jedes Laboratorium hat seine spezifischen Eigentümlichkeiten, und auch die Person des Tierwärters ist zweifellos von großem Einfluß auf das Gedeihen der Tiere. Wenn man deshalb ohne weiteres die mechanische Einrichtung und die Apparatur aus den Anleitungen von Robertson und Ray für Mäuse in jedes andere Laboratorium hinübernehmen kann, so ist es doch notwendig für jedes Institut, unter den hier besonders obwaltenden Verhältnissen den Lebenszyklus der Versuchstiere bei einer großen Anzahl Tiere sicherzustellen: Lokale Abweichungen können und werden wohl immer vorkommen.

### 2. Komplettingehalt der Nahrungsmittel.

Wer über die Wirkung der Komplettine Versuche anstellen will, muß selbstverständlich auch wissen, wo er diese zu suchen hat und wieviel die verschiedenen Naturprodukte davon ungefähr enthalten. Diese Frage hat aber nicht nur für den Naturforscher hohe Bedeutung, vielleicht noch viel wichtiger ist sie für jeden, der das Vertrauensamt hat, für andere einen Speisezettel zusammenzustellen. Tatsächlich bekomme ich immer wieder Anfragen, nicht nur von Ärzten, sondern auch von Hausfrauen und Anstaltsleitern, die zeigen, wie groß der Bedarf an Aufklärung in dieser Hinsicht ist. Ich glaube diese Bedeutung kaum besser zeigen zu können, als indem ich hier einige Sätze aus der letzten Arbeit von Sherman und Smith (1554) anführe. Dabei möge man beachten, daß Sherman bis vor kurzem einer der eifrigsten Verfechter der Eiweißkalorienlehre war!

„Wenn wir den menschlichen Organismus mit einem Explosionsmotor (das altgebrauchte Bild von der Dampfmaschine ist zu wenig zutreffend) vergleichen, bilden die organischen Nährstoffe das Brennmaterial, das Eiweiß und ein Teil der Mineralstoffe das Baumaterial des Motors, die anderen Mineralstoffe das Schmieröl und die Komplettine den Zündfunken . . . Alle diese Stoffe sind für den Betrieb notwendig . . . Gemäß dem Minimumgesetze kann jeder dieser Stoffe zum bestimmenden Faktor für die ganze Entwicklung werden . . . Bei wissenschaftlichen Versuchen mag man ganz besonders die Eiweißversorgung oder den Kalorienbedarf berücksichtigen. Beim praktischen Planen einer Diät

oder des Nahrungsbedarfs einer Familie dagegen muß es besser scheinen, vor allem auf eine genügende Zufuhr derjenigen Nahrungsmittel bedacht zu sein, die uns hauptsächlich als Lieferanten von den nötigen Mineralstoffen und Komplettinen bekannt sind, und erst danach müßten wir das evtl. noch Fehlende an Protein oder Energie durch irgendwelche geeigneten Nahrungsmittel decken. Demgemäß sollte die für die Diät verantwortliche Person vor allem für eine genügende Zufuhr von Milch, Gemüsen und Früchten sorgen müssen, dazu können dann später Zerealien, Fleisch, Fette und Süßigkeiten nach Geschmack, Börse, Verdauungsvermögen und Energiebedarf des einzelnen hinzugefügt werden ... Als sehr nützliche Faustregel hat sich folgende Berechnung der Ausgaben für die Nahrung erwiesen: gib mindestens ebensoviel für Gemüse und Frucht und ebensoviel für Milch als für Fleisch, Fisch, Zerealien und Süßigkeiten aus!"

In folgender Tabelle habe ich sämtliche mir bekannte Literaturangaben angeführt. Diese Berücksichtigung auch der neuesten Forschungsergebnisse hat zu nicht unwesentlichen Unterschieden von anderen solchen Zusammenstellungen geführt, aber ich glaube doch, daß diese Tabelle die zuverlässigste sein wird. Als „genügend" habe ich den Gehalt an einem Komplettin bezeichnet, wenn er nicht nur zur Heilung von Mangelkrankheiten, sondern auch zu deren Verhütung ausreicht. Wenn der Gehalt so groß ist, daß auch ganz geringe Mengen des Nahrungsmittels diese Wirkung besitzen, ist der Gehalt mit „viel" gekennzeichnet. Beachtenswerte Mengen, die doch an sich nicht für die angegebenen Zwecke genügen, sind „wenig" genannt, während ganz unwesentliche Mengen als „Spur" bezeichnet wurden. Das Fehlen meßbarer Mengen von einem Komplettin wird durch „0" angegeben; ein Fragezeichen zeigt, wo uns sichere Kunde fehlt.

Fleisch, Fisch, Eier.

| Vitamin | D | A | B | C |
|---|---|---|---|---|
| Muskelfleisch | wenig | ? | wenig | wenig | wenig |
| Fleischkonserven | Spur | Spur | Spur | Spur | Spur |
| Fleisch, Gefrier-, frisch | wenig | wenig | wenig | wenig | wenig? |
| „ „ alt | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| „ gesalzen, frisch | wenig | ? | wenig | wenig | wenig |
| „ „ alt | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| Gehirn | genügend | ? | wenig | genügend | wenig? |
| Herz | wenig | ? | viel | wenig | wenig? |
| Niere | genügend | ? | genügend | genügend | wenig? |
| Leber | genügend | ? | viel | genügend | wenig? |
| Milz | wenig | ? | wenig | wenig | 0? |
| Fleischextrakt | Spur | ? | Spur | wenig | Spur |
| Fisch, mager | wenig | ? | Spur | wenig | 0? |

| | Vitamin | D | A | B | C |
|---|---|---|---|---|---|
| Fisch, fett | wenig | ? | wenig | wenig | wenig? |
| „ Rogen | genügend | ? | wenig | genügend? | wenig? |
| Hühnerei | wenig | ? | genügend | wenig | Spur? |
| „ Eierklar | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| „ Eigelb | wenig | ? | viel | genügend | Spur? |

## Hülsenfrüchte.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Bohnen, weiße, frisch getrocknet | viel | viel | wenig | genügend | Spur? |
| „ „ alte | Spur | ? | Spur? | Spur | Spur? |
| „ „ gekeimte | Spur | ? | Spur? | Spur | genügend |
| „ Brech-, frische | genügend | genügend | genügend | genügend | genügend |
| „ Soya- | viel | viel | Spur? | viel? | Spur |
| „ Katjang hidjoe | viel | viel | ? | genügend? | ? |
| Erbsen, reife | genügend | genügend | genügend | genügend | wenig? |
| „ junge, grüne | genügend | genügend | genügend | genügend | genügend |
| „ gekeimte | ? | ? | ? | viel? | genügend |

## Getreidearten, Samen, Mehle, Brot.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Roggen, ganzes Korn | genügend | genügend | wenig | genügend | wenig? |
| „ Feinmehl | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| „ Brot, Vollkorn | wenig | ? | wenig | wenig | ? |
| Weizen, ganzes Korn | genügend | genügend | wenig | genügend | Spur |
| „ Inneres (Endosperm) | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| „ Keimling | viel | viel | wenig | viel | Spur |
| „ Kleie | viel | viel | wenig | genügend | Spur |
| „ Kaiserauszug | Spur | Spur | Spur | Spur | ? |
| „ Vollmehl | genügend | genügend | Spur | genügend | Spur |
| „ Brot, weißes, mit Wasser | wenig | wenig | ? | wenig | Spur |
| „ „ „ „ Milch | wenig | wenig | wenig | wenig | ? |
| „ „ Vollkorn mit Wasser | genügend | genügend | wenig | wenig | ? |
| „ „ „ mit Milch | genügend | genügend | genügend | genügend? | ? |
| Gerste, ganzes Korn | genügend | genügend | wenig | genügend | Spur |
| Graupen | genügend | ? | wenig | wenig | Spur |
| Haferflocken | genügend | ? | wenig | wenig | Spur |
| Malz, grünes | genügend? | genügend? | wenig | genügend? | genügend |
| Hirse | genügend | ? | wenig | genügend? | 0? |
| Reis, roher | viel | genügend | wenig | genügend | Spur |
| „ polierter | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| Mais, gelber, ganzes Korn | genügend | ? | wenig | genügend | Spur |
| „ weißer, ganzes Korn | genügend | ? | Spur | genügend? | Spur |
| „ Feinmehl (Maizena) | Spur | ? | Spur | Spur | Spur |
| Baumwollsamen | genügend | genügend | wenig | genügend | genügend |
| „ Feinmehl | genügend | ? | Spur | Spur | Spur |
| Leinsamen | ? | ? | wenig | ? | ? |
| Hanfsamen | ? | ? | wenig | ? | ? |

## Nüsse.

| | Vitamin D | A | B | C |
|---|---|---|---|---|
| Erdnuß | genügend genügend | wenig | genügend | ? |
| Haselnuß | genügend genügend | Spur? | genügend | Spur? |
| Hickorynuß | genügend genügend | Spur? | genügend | ? |
| Kastanie (Marone) | wenig ? | Spur? | genügend | ? |
| Kokosnuß | genügend genügend | wenig | genügend | ? |
| „ Preßkuchen | viel viel | Spur | viel | ? |
| Mandel, süßer | wenig ? | wenig | wenig | Spur? |
| Paranuß | genügend genügend | Spur | genügend | Spur? |
| Peca Nuß | genügend genügend | ? | genügend | ? |
| Piniennuß | wenig ? | wenig | wenig | ? |
| Walnuß | genügend genügend | Spur? | wenig | ? |

## Obst und Früchte.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Apfel | wenig | ? | wenig | wenig | wenig |
| Apfelsine | genügend | genügend | wenig | viel | viel |
| „ Saft | genügend | genügend | Spur | genügend | viel |
| Banane | genügend | genügend | wenig | genügend | viel |
| Birne | wenig | ? | Spur? | wenig | Spur? |
| Cocum | ? | ? | ? | ? | wenig |
| Grapefruit | genügend | genügend | ? | genügend | genügend |
| Himbeere | ? | ? | ? | ? | viel |
| Limone | genügend | genügend | wenig | genügend | viel |
| Limette | wenig | ? | Spur? | genügend | wenig |
| Mango | ? | ? | ? | ? | wenig |
| Maulbeere | ? | ? | ? | ? | wenig |
| „ Zwerg- | ? | ? | ? | ? | viel |
| Pflaumen | wenig | ? | ? | wenig | ? |
| Tomate | viel | viel | viel | viel | viel |
| „ gekocht | viel | viel | viel | viel | viel |
| Trauben | genügend | genügend | ? | genügend | genügend |
| „ Saft | wenig | ? | wenig? | wenig | genügend |
| Zitrone, reif | genügend | genügend | wenig | genügend | viel |
| „ grün | viel | viel | viel | viel | viel |
| Zitronensaft, Handelsware | ? | ? | ? | ? | genügend |
| Tamarinde, getrocknet | ? | ? | ? | ? | wenig |

## Knollen und Wurzel.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Batate | wenig | wenig | genügend | wenig | Spur |
| Kartoffel, roh | genügend | genügend | wenig | genügend | viel |
| „ gekocht (1 Stunde) | genügend | genügend | wenig | genügend | genügend |
| „ getrocknet | genügend | genügend | wenig | genügend? | wenig |
| Mangold | genügend | genügend | wenig | genügend | ? |
| Möhren, roh | genügend | genügend | genügend | genügend | genügend |
| „ gekocht | wenig | wenig | genügend | wenig | wenig |

| Vitamin | D | A | B | C |
|---|---|---|---|---|
| Möhren, Saft | viel | viel | genügend | viel | viel |
| Pastinake | genügend | genügend | wenig | genügend | ? |
| Radieschen | wenig | ? | Spur? | wenig | Spur? |
| Rüben, rote | wenig | ? | ? | wenig | ? |
| „ weiße | genügend | genügend | wenig | genügend | viel |
| „ gelbe, Kohlrüben | genügend | genügend | genügend | genügend | viel |
| „ Runkeln | genügend | genügend | genügend | genügend | genügend |
| „ schwedische | genügend | genügend | Spur? | genügend | viel |

## Gemüse, Blätter.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Artischocke | wenig | ? | genügend | wenig | ? |
| Alfalfa | viel | viel | viel | viel | viel |
| Blätter, grüne | viel | viel | viel | genügend | genügend |
| Blumenkohl | genügend | genügend | wenig | genügend | wenig |
| Dasheens | wenig | ? | Spur | wenig | wenig |
| Eierpflanze | genügend | genügend | ? | genügend | Spur |
| Gras | genügend | genügend | viel | viel | genügend |
| Grünkohl | genügend | genügend | viel | viel | viel |
| Gurke | wenig | ? | ? | wenig | viel |
| Heu | genügend | ? | genügend | genügend | Spur |
| Klee, frische Blätter | viel | viel | viel | viel | viel |
| Kopfsalat | genügend | genügend | genügend | genügend | viel |
| Kresse | ? | ? | ? | ? | wenig |
| Lieschgras | genügend | genügend | viel | viel | genügend |
| Löwenzahnblätter | genügend | genügend | viel | genügend | genügend |
| Rhabarber, Stengel | ? | ? | ? | ? | wenig |
| Sauerkraut | ? | ? | ? | ? | ? |
| Sellerieknollen | ? | ? | ? | wenig | ? |
| Spinat, roh | viel | viel | viel | viel | viel |
| „ gekocht | genügend | genügend | viel | genügend | genügend |
| „ getrocknet | genügend | genügend | viel | genügend | Spur |
| Turbankürbis | ? | ? | genügend | ? | ? |
| Weißkraut, roh | viel | viel | genügend | viel | viel |
| „ gekocht | genügend | genügend | genügend | genügend | genügend |
| „ getrocknet | genügend | genügend | wenig | genügend | wenig |
| Zwiebel | genügend | genügend | Spur | genügend | genügend |

## Milchprodukte.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Frauenmilch | genügend | genügend | viel | genügend | genügend |
| Kuhmilch | genügend | genügend | viel | genügend | schwankt |
| „ gekocht (nur aufgekocht!) | genügend | genügend | viel | genügend | schwankt |
| „ pasteurisiert | wenig | wenig | viel | wenig | Spur |
| „ kondensiert | genügend? | genügend? | viel | genügend? | Spur |
| „ Trocken- (langsam!) | Spur | ? | viel | Spur | Spur |
| „ Trocken- (momentan!) | genügend | genügend | viel | genügend | schwankt |

| | Vitamin D | A | B | C |
|---|---|---|---|---|
| Kuhmilch, Mager- | genügend genügend | wenig | genügend | schwankt |
| „ Butter- | genügend genügend | wenig | genügend | schwankt |
| Butter | Spur ? | viel | Spur | Spur? |
| Sahne | genügend genügend | viel | genügend | schwankt |
| Käse, Mager- | Spur ? | wenig | ? | ? |
| „ Fett- | Spur ? | genügend | ? | ? |

## Fette und Öle.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Baumwollsamenöl | ? | ? | wenig | ? | ? |
| Butter | Spur | ? | viel | Spur | Spur? |
| Eieröl | 0 | 0 | viel | 0 | 0 |
| Erdnußöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Fischöl | 0 | 0 | viel | 0 | 0 |
| Kokosöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Lebertran | 0? | 0? | viel | 0? | 0 |
| Leinöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Maisöl | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Mandelöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Margarine, vegetabile | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| „ tierische | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Nußöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Oleomargarine (Oleoöl) | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Olivenöl | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Orangenschalenöl | Spur? | Spur? | genügend | Spur? | Spur? |
| Palmöl | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Pferdefett | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Rindsfett | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Schaffett | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| Schweinefett, Nieren- | 0 | 0 | genügend | 0 | 0 |
| „ Schmalz | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Talg | 0 | 0 | wenig | 0 | 0 |
| „ Preß- | 0 | 0 | Spur | 0 | 0 |
| Walfischtran | Spur? | ? | genügend | Spur? | 0 |

## Hefeprodukte.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hefe | viel | viel | viel | Spur | Spur |
| „ Trocken- | genügend | genügend | Spur | genügend | Spur |
| „ Extrakt | viel | viel | Spur | viel | Spur |

## Zucker und Stärke

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zucker, raffiniert | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Honig | wenig | 0? | 0 | 0 | 0 |
| Kunsthonig | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stärke | Spur | 0? | 0 | 0? | 0 |

### 3. Die Ernährung bei Komplettinversuchen.

Für die einzelnen Komplettinuntersuchungen sind eine große Anzahl Standardkostformen angegeben worden. Da immer neue Faktoren in der Nahrung aufgetaucht sind, die ihre besondere Berücksichtigung erfordern, können alle die älteren Anordnungen als veraltert ohne weiteres übergegangen werden. Für die Untersuchungen über die biologische Wertigkeit der Eiweißarten kommt in erster Linie heutzutage die Versuchsanordnung von B. Sure (1263, 1264) in Frage. Er benutzt bei Ratten eine Versuchsnahrung aus dextrinisierter Maisstärke, Osbornes neuestes Salzgemisch, klarfiltriertes Butterfett und als Träger von den wasserlöslichen Komplettinen einen Alkoholauszug aus entfetteten Weizenkeimlingen, während als Kotbildner ausgewässertes Agar zugegeben wird. Bei unseren jetzigen Kenntnissen könnte man vielleicht hierfür noch einige Verbesserungen vorschlagen. Statt Maisstärke wäre vielleicht Kartoffelstärke vorzuziehen, weil die Maisstärke noch Spuren von Farbstoff enthält, die besonders bei weißen Mäusen und Ratten schädigend wirken könnten. Das Salzgemisch könnte noch etwas verbessert werden, indem die Kalziumkarbonatgabe auf etwa 170 g erhöht wird, statt der geringen Menge Mangansulfat 10 g Manganzitrat gegeben wird, die Magnesiamenge auf 20 g und die Phosphorsäuremenge auf 60 g vermindert und schließlich noch 5 g kristallisiertes Natriumsilikat zugegeben wird. Dann bleibt immer noch die Frage offen, ob dieses Gemisch für Generationen genügt, aber darüber mehr im nächsten Absatz. Die Verwendung von Extrakt aus Weizenkeimlingen statt dem sonst gebräuchlichen Hefeauszug ist keine glückliche Abänderung, denn wir haben gesehen, daß die Weizenkeimlinge verhältnismäßig komplettinarm sind. Das beste wäre zweifellos ein Extrakt aus noch nicht blühendem Klee oder jungem Spinat, der zur Entfernung der Eiweißstoffe mit Alkohol gefällt und dann kurz auf $60^0$ erhitzt wird. Allerdings enthalten alle diese Extrakte Aminosäuren, die man unbedingt berücksichtigen müßte.

Bei Versuchen über Mineralstoffe wird man sorgfältig gereinigtes Kasein und Laktalbumin als Eiweißträger nehmen, im übrigen wieder gut gereinigte Kartoffelstärke, ausgewässertes Agar, klar geschmolzenes Butterfett und die oben erwähnte korrigierte Salzmischung benutzen. Man hat dabei aber in besonderen Versuchsreihen sich zunächst über die Frage zu orientieren, ob nicht zum wirklichen Gedeihen der Tiere durch Generationen hindurch auch eine geringe Zulage von Kupfer und Zink notwendig sein werden. Bei Versuchen über die verschiedenen Bindungsformen der Phosphorsäure und des Schwefels muß man natürlich den Gehalt der Eiweißstoffe und der Butter an diesen Formen berücksichtigen, auch der ausgewässerte Agar wird zweifellos Mengen davon enthalten, die nicht vernachlässigt werden dürfen. Überhaupt muß man

beachten; daß selbst die bestgereinigten Nährstoffe stets Aschenmengen enthalten, die unter Umständen von ausschlaggebender Bedeutung sein können. Ich erinnere an das im zweiten Kapitel über den Phosphorgehalt des Edestins Gesagte, sowie an meine Erfahrung, daß selbst die bestgereinigten Fette organisch gebundenen Schwefel enthalten. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich vielleicht auch, als Kotbildner lieber ein chemisch reines Filtrierpapier zu benutzen.

Bei Versuchen über die Wirkung der eigentlichen Vitamine stoßen wir auf einige Schwierigkeiten, die besonders von Simonnet (1301) betont sind. Bisher sind diese Versuche gewöhnlich mit Nahrungsmitteln ausgeführt worden, die auch in anderer Hinsicht höchst unvollständig waren, und dies ist wohl die Ursache, weshalb die pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei Beriberi wie bei Polyneuritis so wechselnd sein können. Simonnet empfiehlt folgende Versuchsnahrung: ausgekochtes und ausgepreßtes, dann zweimal mit siedendem Alkohol und einmal mit Äther ausgezogenes Fleisch 11 g, Osbornes Salzgemisch 4 g, Agarpulver 5 g, Erdnußöl 5 g, Butterfett 10 g, quantitatives Filterpapier 5 g und Kartoffelstärke 60 g. Das Gemisch wird mit 80 % destilliertem Wasser verteilt und bei Tauben täglich in einer Menge von der Hälfte des Körpergewichts den Tieren eingestopft. In diesem Gemisch fehlen sowohl B als C, aber dieser Mangel hat nicht viel zu bedeuten, da die Folgen der Vitaminlosigkeit sich sehr rasch zeigen, so daß der Mangel an anderen wasserlöslichen Komplettinen keine Zeit hat, sich bemerkbar zu machen. Die angegebene Versuchsanordnung leidet aber an einem schweren Fehler: sie nimmt gar keine Rücksicht auf den Unterschied in der Wirkung der Vitamine und des wasserlöslichen Antineuritikums D. Wollen wir aber die Frage nach der Entstehung der Polyneuritiden restlos lösen, ist ein derartiger Unterschied absolut notwendig. Wir haben gesehen, daß diese beiden Substanzklassen sicherlich ganz verschiedene Angriffspunkte besitzen. Bis jetzt kennen wir keine zuverlässige Methode, die beiden ganz voneinander zu trennen, und das wird offenbar die nächste Aufgabe auf diesem Forschungsgebiet werden. Hierzu kommt noch eins: Man hat bisher angenommen, daß der B-Mangel bedeutungslos sei, weil die Inkubationszeit der Polyneuritiden zu kurz sei. Es ist jedoch durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch in dieser kurzen Zeit die B-Wirkung, ganz besonders auf die Drüsen, doch bemerkbar wird und daß der C-Mangel wohl die Ursache zu den geringen Hämorrhagien sein wird, haben wir schon oben gezeigt. Man müßte deshalb nach Mitteln und Wegen suchen, auch diese beiden Substanzen möglichst frei von Vitaminen und wasserlöslichem Antineuritikum darzustellen, damit die Versuchsnahrung auch in dieser Hinsicht komplett werde.

Hinsichtlich der Technik bei Untersuchungen über die Bedingungen des Wachstums wird man die Versuchsnahrung selbstverständlich nach der

speziellen Frage, die man näher untersuchen will, einrichten müssen, wobei man aber stets darauf zu achten hat, daß die Nahrung im übrigen vollständig ist. Versuche über das fettlösliche Komplettin sind nicht schwer anzustellen, da dieses sehr empfindlich gegen Oxydationsmittel ist. Man darf aber nicht übersehen, daß auch das C, dessen Anwesenheit bei diesen Versuchen absolut notwendig ist, ebenfalls gegen Oyxdation empfindlich ist, wodurch sich gewisse Schwierigkeiten ergeben. Noch größer werden diese Schwierigkeiten, wenn es gilt, die Wirkung des B-Faktors zu studieren, denn bei der Entfernung des B-Faktors riskieren wir, gleichzeitig auch D und C zu zerstören. Diese Verhältnisse sind noch lange nicht genügend geklärt, und es wird noch viel Arbeit erfordern, bis man für jeden einzelnen Fall eine wirklich einwandfreie Versuchsanordnung finden kann. Als ein Beispiel solcher Untersuchungstechnik möge auf die letzte Veröffentlichung von Osborne und Mendel (1331) hingewiesen werden, wobei jedoch betont werden muß, daß diese ausschließlich den Fettbedarf der Tiere berücksichtigte und auch da eine Fehlerquelle enthält: Durch Extrahieren des getrockneten Fleischpulvers mit Alkohol und Äther kann das Fett nicht vollkommen entfernt werden, und bei der angegebenen Versuchsanordnung muß das Fleischpulver in der Tagesration immer noch etwa 0,4 g Fett enthalten haben.

Byfield, Daniels und Loughlin (1150) geben eine ganz gute Grundkost an, die bis auf die wasserlöslichen Komplettine suffizient sein soll. Die genannten Verfasser wollten die Frage nach der Identität von Vitamin und B untersuchen, und in diesem Falle ist selbstverständlich die gewählte Versuchsanordnung vollkommen falsch, denn hier addieren sich die Mängel an Vitamin, B, C und D. Außerdem darf man nicht bei Wachstumsversuchen Kasein als ausschließliche Eiweißquelle wählen, weil dieses für den wachsenden Organismus nicht ganz suffizient ist. Entweder muß man ungefähr die gleiche Menge Laktalbumin zugeben oder, wie Osborne und Mendel, ein möglichst gereinigtes Fleischeiweiß benutzen.

Bei Untersuchungen über die Einwirkung von B-haltigen Extrakten gestaltet sich die Versuchsnahrung ziemlich einfach: ausgepreßtes und ausgekochtes, dann mit Alkohol und Äther extrahiertes Fleisch, ebenso extrahierte Stärke, Salzmischung und Filtrierpapier. Das gereichte Fett muß vorher unter Durchleiten von Luft mehrere Stunden auf 120—130° erhitzt werden, damit es A-frei wird. Als Träger der wasserlöslichen Komplettine wird man ein der genannten Gemüseextrakte benutzen, das durch Extraktion mit Alkohol und Äther von A gereinigt wird. Die geringen Mengen Vitamin oder wasserlöslicher Komplettine, die beim Extrahieren der im Vakuum eingedickten Extrakte in Lösung gehen können, sind bei hinreichender Extraktgabe bedeutungslos.

Beim Studium der Wirkungen des antiskorbutischen Komplettins C ist

es ebenfalls verhältnismäßig leicht, eine im übrigen genügende Versuchsnahrung herzustellen. Diese wird bestehen aus reinen Eiweißstoffen, dextrinisierter Stärke, irgendeinem Fett, am besten Butterfett (als A-Träger), Filtrierpapier und Salzen. Als Träger der übrigen wasserlöslichen Komplettine benutzt man wieder den Preßsaft von z. B. Spinat, der zum Zerstören von C bei 60—70° im Vakuum bis zum Trocknen verdampft wird.

Die vorstehenden Angaben machen durchaus keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie sollen nur zeigen, mit welchen Schwierigkeiten man trotz der hochentwickelten Technik bei diesen Versuchen immer noch zu rechnen hat und wie alle Fragen immer noch in Fluß sind. Es wird noch viel Arbeit kosten, nur bis wir für jeden einzelnen Fall eine durchaus einwandfreie Technik angeben können, und deshalb berührt es etwas eigentümlich, wenn Aron und Gralka (1386) es als die Pflicht der Nahrungsmitteluntersuchungsämter bezeichnen, von jetzt ab nicht nur wie bisher den Gehalt der Nahrungsmittel an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und allenfalls Mineralstoffen anzugeben, sondern auch die biologische Wertigkeit der Nahrungsmittel hinsichtlich Eiweiß, Fett und Komplettinen durch Tierversuche zu bestimmen. Aron scheint leider keinen Begriff von der Arbeitsmenge zu haben, die die Nahrungsmittelchemiker schon jetzt bewältigen müssen, noch zu wissen, mit wie knappen Mitteln sie arbeiten. Für derartige Untersuchungen sind große Stallungen, ein reicher Tierpark und geübtes Personal unumgänglich notwendig, die sich weder private noch amtliche Untersuchungslaboratorien auch nur im entferntesten leisten können. Als eine bittere Ironie empfindet der Leser der Arbeit von Aron und Gralka, wenn er sieht, wie auch ein so hervorragender Forscher wie Aron selbst offenbar noch nicht die neuesten und wichtigsten Arbeiten der beiden letzten Jahre auf diesem Gebiete kennt. Besonders muß die von Aron angegebene Mineralstoffmischung als durchaus ungenügend betrachtet werden, aber auch die von ihm als Nahrungseiweiß empfohlene Benutzung von Plasmon ist für längerdauernde Versuche nicht hinreichend.

### 4. Nächste Aufgaben der Komplettinforschung.

Wenn man zum Schluß noch auf die nächstliegenden Aufgaben der Komplettinforschung verweisen will, so würden diese wohl werden: weitere Erforschung der biologischen Wertigkeit der verschiedenen Nahrungseiweiße, die Prüfung der Lebensnotwendigkeit der nur in geringen Mengen, aber mehr allgemein in der natürlichen Nahrung vorkommenden Mineralstoffe, die Trennung von Funks Vitaminen, dem antineuritischen Komplettin D und dem Komplettin B des Wachstums, die Erforschung der Aufgaben des fettlöslichen Komplettins A im Organismus bei Wachsenden wie beim Erwachsenen, endlich die Reindarstellung der Komplettine. Außerdem wäre dringend erforderlich,

daß diese Versuche unter der Beihilfe von pathologischen Anatomen vorgenommen werden, damit man die Einwirkung des Mangels an einzelnen Komplettinen auf die Organe und die Gewebe genau kennenlernt. Eine derartige Kenntnis würde für die Therapie von allergrößtem Werte sein. Schließlich müssen wir darauf aufmerksam machen, was wir stets verfochten haben und neuerdings auch von dem Experimental stations office in Washington ebenfalls betont wird, daß die bisher von den Biologen und Medizinern wie auch von den Nahrungsmittelchemikern benutzten Methoden zur analytischen Bestimmung der Mineralstoffe gänzlich ungenügend und irreführend sind. Hierfür sind die allerschärfsten und allergenauesten Bestimmungsmethoden gerade gut genug.

### 5. Notwendigkeit der Staatshilfe bei diesen Untersuchungen.

Es ist offenbar, daß diese Fragen nur in großen Instituten mit Hilfe guter Laboratorien, großer Tierparks, mit einem geübten Stabe von Analytikern, Biologen und Anatomen, sowie mit einem gut geschulten Hilfspersonal durchführbar sein werden. Diese Bedingungen werden nicht durch die bestehenden Universitäts- und Hochschulinstitute erfüllt, denn dort wechselt der Stab der Mitarbeiter zu schnell, als daß eine wirkliche Einarbeitung die nötige Sicherheit der Resultate gewährleisten kann. Es ist deshalb notwendig, daß hierfür besondere große Institute errichtet werden, die ihr Personal festhalten können, indem sie dem einzelnen eine wirkliche Lebensstellung geben. Derartige Institute mögen in Amerika durch die Freigebigkeit der Milliardäre entstehen können, in dem armen Europa und ganz besonders in Deutschland wird es der Staat sein, der diese unumgänglich notwendigen Institute errichten muß. Jede Sparsamkeit in dieser Hinsicht ist verfehlt: jeder Tag, der geht, fordert Opfer an Volksgesundheit infolge verkehrter Ernährung und schwächt damit den gesamten Staatskörper.

Aber es ist nicht genug damit, daß endlich wirklich Schritte zur Aufklärung der biologischen Vorgänge bei der Ernährung unternommen werden. Was hilft das, wenn die Gelehrten auch vollkommen über diese Verhältnisse unterrichtet sind, die große Masse des Volkes aber weiter durch unvernünftige Ernährung sich wie bisher ruiniert? Zu den Instituten für ernährungsphysiologische Forschung müssen auch solche für Ernährungshygiene kommen, deren Aufgabe es sein muß, die von der Ernährungsphysiologie gewonnenen Resultate auf die Praxis, auf das Leben unter den gegebenen Bedingungen zu übertragen. Und diese Resultate müssen dann zum Schluß ins Bewußtsein der großen Masse eingehämmert werden.

# Literaturverzeichnis

(C = Chemisches Centralblatt; BZ = Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys.; BPh = Ber. ges. Physiol. u. Pharm.)


1. Riesell. In Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen. 1868.
2. Schetelig. Arch. pathol. Anat. 1877, **82.**
3. G. Lunin. Zschr. physiol. Chem. 1881, **5**, 31.
4. E. Lehmann. Berl. klin. Wschr. 1882, Nr. 21.
5. T. Barlow. Med.-chirurg. transact. 1883, **46**, 159.
6. Tereg und Arnold. Arch. ges. Physiol. 1883, **32**, 122.
7. Köninger. D. Arch. klin. Med. 1884, **34.**
8. A. Urbeanu. Ätiologie der Pellagra vom chemischen Standpunkt aus. Bukarest 1884.
9. K. Takaki. Sei-i-k-wai 1885, **4**, August.
10. — Sei-i-k-wai 1886, **5**, April.
11. — Sei-i-k-wai 1887, **6**, 73.
12. — Sei-i-k-wai 1888, **7**, 187.
13. Med. a. Surg. History of the War of the Rebellion. I, T. 3, Kap. 8. Washington 1888.
14. C. Eijkman. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1890, **30**, 295.
15. C. von Noorden. Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1893.
16. E. Lehmann. Berl. klin. Wschr. 1894, Nr. 23.
17. T. Barlow. Lancet 1894, II, 1075.
18. T. Smith. U. S. dept agric. Bureau Anim. Ind. ann. rept 1895/96, 172.
19. C. Eijkman. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1896, **36,** 214.
20. Strauß. Verh. d. 14. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1896.
21. — Zschr. klin. Med. 1897, **31.**
22. Herxheimer. Berl. klin. Wschr. 1897, Nr. 20.
23. C. Eijkman. Janus 1897, **2**, 23.
24. — Arch. pathol. Anat. 1897, **148**, 523.
25. — Arch. pathol. Anat. 1897, **149**, 187.
26. — Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1898, **38**, 275.
27. Steinitz. Arch. ges. Physiol. 1898, **72**, 75.
28. C. A. Herter. Journ. exper. med. 1898, **3**, 293.
29. Zadik. Arch. ges. Physiol. 1899, **77**, 1.
30. Leipziger. Inaug.-Diss. Breslau 1899.
31. Paton. Journ. of physiol. 1899, **22**, 333.
32. Ehrlich. Inaug.-Diss. Breslau 1900.
33. A. Dötsch. Arch. f. Ophthalm. 1900, **49**, 405.
34. F. G. Jackson u. V. Harley. Lancet 1900, I, 1184.
35. G. Grijns. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1901, **41**, 3.
36. H. Wright. Brit. med. journ. 1901, S. 1610.
37. — Studies inst. med. res. Feder. Malay States 1902, H. 5.

38. D. J. Hulshoff-Pol. Janus 1902, **7**, 524, 570.
39. C. Moreschi. Morgagni 1903, **1**, 148.
40. A. Amand. La Cellule 1903, **20**, 293.
41. F. S. van Leent. Arch. méd. nav. 1903, **79**, 275.
42. F. Röhmann. Allgem. med. Zentralztg. 1903, Nr. 1.
43. B. Nocht. Festschr. f. Rob. Koch 1903, S. 203.
44. H. E. Durham. Brit. med. journ. 1904, H. 9.
45. G. Maurer. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1904, **44**, 336; BZ 1904, **2**, 542.
46. M. Mori. Jahrb. Kinderheilk. 1904, **59**, 175.
47. E. Ekelöf. Hygiea 1904, S. 1214; BZ 1905, **3**, 595.
48. A. Amand. La Cellule 1094, **21**, 327.
49. L. Bartenstein. Jahrb. Kinderheilk. 1905, **61**, 6.
50. S. Schmidt-Nielsen. Hygiea 1905, Febr.; BZ 1905, **3**, 595.
51. M. Schubert. D. Arch. klin. Med. 1905, **86**, 79; BZ 1906, **4**, 687.
52. E. Looser. Jahrb. Kinderheilk. 1905, **62**, 743.
53. A. d'Ormea. Riv. pellagr. ital. 1905, **5**, No. 5; BZ 1905, **4**, 471.
54. R. Devlov. La Cellule 1906, **23**, 36.
55. C. Watson u. A. Hunter. Journ. of physiol. 1906, **34**, 111.
56. M. Otto. Zschr. klin. Med. 1906, **59**, H. 2/4; BZ 1906, **5**, 497.
57. C. Eijkman. Arch. Hyg. 1906, **58**, 150.
58. F. G. Hopkins. Analyst 1906, **31**, 385.
59. D. J. Hulshoff-Pol. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1906, **46**, 477.
60. K. Takaki. Lancet 1906, I, 1369, 1451, 1520.
61. — Neuyork med. journ. 1906, **83**, 1161.
62. A. Holst. Norsk. mag. f. lägevidensk. 1907, **68**, Juni; BZ 1907, **6**, 417.
63. — Journ. of hyg. 1907, **7**, 619; BZ 1908, **7**, 123.
64. — und T. Frölich. Norsk mag. f. lägevidensk. 1907, **70**, 72; BZ 1907, **6**, 857.
65. — — Journ. of hyg. 1907, **7**, 634; BZ 1908, **7**, 123.
66. W. L. Braddon. Causes and prevention of Beriberi. Rebman Co, London u. Neuyork 1907.
67. M. Ide. Zentralbl. Bakteriol. 1907, **18**, II, 193.
68. D. J. Hulshoff-Pol. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1907, **47**, 688.
69. C. Röse. D. Monatsschr. Zahnheilk. 1908, **26**, H. 1/6.
70. — Erdsalzarmut und Entartung. Jul. Springer, Berlin 1908.
71. G. Grijns. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1908, **48**.
72. F. Röhmann. Allgem. med. Zentralztg. 1908, Nr. 9.
73. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1908, **12**, 37.
74. B. Nocht. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1908, **12**, Beiheft 5.
75. F. Tsuzuki. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1908, **12**, H. 12; BZ 1908, **7**, 675.
76. H. J. Waters. Proc. soc. prom. agl. science 1908, **29**, 71.
77. C. Tiraboschi. Riv. pellagr. ital. 1908, **8**, H. 2; BZ 1909, **8**, 220.
78. L. Findlay. Brit. med. journ. 1908, II, 13.
79. G. Grijns. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1909, **49**.
80. C. Bezzola. Soz. med. e chir. 1909; BZ 1909, **8**, 787.
81. D. J. Hulshoff-Pol. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1909, **49**, 116.
82. J. A. Schabad. Arch. Kinderheilk. 1909, **52**, 47.
83. — Arch. Kinderheilk. 1909, **52**, 68.
84. H. Fraser u. A. T. Stanton. Studies inst. med. res. Fed. Malay States 1909, Nr. 10.

85. H. Fraser u. A. T. Stanton. Lancet 1909, I, 451.
86. E. B. Hart, E. V. McCollum und F. G. Fuller. Amer. journ. physiol. 1909, **23**, 246.
87. Pütter. Zschr. allgem. Physiol. 1909, **9**, 147.
88. E. Schloss. Biochem. Zschr. 1909, **18**, 14.
89. G. W. K. de Jonge. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1909, **49**, 165.
90. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1909, **13**, Beiheft 6, 82.
91. E. Schloss. Biochem. Zschr. 1909, **22**, 283.
92. J. E. Lane-Claypon. Journ. of hyg. 1909, **9**, 233.
93. W. Stepp. Biochem. Zschr. 1909, **22**, 452.
94. H. Fraser u. A. T. Stanton. Lancet 1909, II, 406.
95. E. V. McCollum. Amer. journ. physiol. 1909, **25**, 120.
96. Etienne u. Fritsch. Journ. physiol. pathol. gén. 1909, **11**, 1084.
97. R. Berg. Biochem. Zschr. 1910, **30**, 107.
98. H. J. Waters. Proc. soc. prom. agl. science 1910, **30**, 70.
99. J. A. Schabad. Arch. Kinderheilk. 1910, **53**, 380.
100. A. Holst. Nord. med. ark. 1910, II, Anhang S. 328; BZ 1910, **10**, 931.
101. T. Frölich. Nord. med. ark. 1910, II, Anhang S. 339; BZ 1910, **10**, 931.
102. V. Fürst. Nord. med. ark. 1910, II, Anhang S. 349; BZ 1910, **10**, 931.
103. A. Patta. Arch. di farmacol. 1910, **9**, 1; BZ 1910, **10**, 620.
104. H. Chick, E. M. Hume u. R. F. Skelton. Journ. of physiol. 1910, **40**, 404.
105. A. Holst und T. Frölich. Norsk mag. f. lägevidensk. 1910, No. 3; BZ 1910, **10**, 231.
106. J. A. Schabad. Arch. Kinderheilk. 1910, **54**, 83.
107. T. Frölich. Norsk mag. f. lägevidensk. 1910, No. 3; BZ 1910, **10**, 231.
108. H. Fraser und A. T. Stanton. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 55; BZ 1910, **10**, 861.
109. J. de Haan. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 65; BZ 1910, **10**, 862.
110. H. C. Highet. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 73.
111. H. Aron. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 81.
112. H. Aron und F. Hocson. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 81, 98; BZ 1910, **10**, 643.
113. G. Shibayama. Philipp. journ. of science 1910, **5**, B, 123.
114. C. K. Francis und P. F. Trowbridge. Journ. biol. chem. 1910, **7**, 81.
115. P. F. Trowbridge und L. Stanley. Journ. ind. eng. chem. 1910, **2**, 202.
116. Ö. Holsti. Skand. Arch. Physiol. 1910, **23**, 143.
117. A. M. Collodi. Arch. di farmacol. 1910, **9**, 139; BZ 1910, **10**, 620.
118. — Arch. di farmacol. 1910, **9**, 145; BZ 1910, **10**, 620.
119. A. Lipschütz. Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1910, **62**, 210, 244.
120. F. Rogozinski. Anz. Akad. Wissensch. Krakau 1910, B, S. 260.
121. I. Fujitani. Arch. internat. pharm. et thérap. 1910, **20**, 287; BZ 1910, **10**, 994.
122. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1910, **14**, Beiheft 8.
123. E. Schloss. D. med. Wschr. 1910, Nr. 22.
124. D. J. Hulshoff-Pol. Arch. Schiffs- u. Trop. Hyg. 1910, **14**, Beiheft 9.
125. M. Glogner. Die Ätiologie der Beriberi. Joh. A. Barth, Leipzig 1910.
126. G. Alessandrini. Policlinico, Sez. prat. 1910, 15. Mai und 26. Juni; BZ 1910, **10**, 994.
127. W. Hausmann. Wien. med. Wschr. 1910, Nr. 36; BZ 1910, **10**, 933.
128. W. G. Ellis. Brit. med. journ. 1910, II, 935.

129. R. Asford. II. Congr. internat. d'hyg. aliment. Brüssel 1910, Sekt. II, 251.
130. E. Schloss. Jahrb. Kinderheilk. 1910, **71**, 298.
131. H. Fraser u. A. T. Stanton. Transact. soc. trop. med. hyg. 1910, III; Lancet 1910, II, 1755.
132. J. Horbaczewski. Casopis lekar. ceskych. 1910, No. 37/39; BZ 1910, **10**, 932.
133. Y. Teruuchi. Saikingakuzashi (Tokio) 1910, No. 179; BZ 1911, **11**, 719.
134. J. und N. Cronheim. Zschr. physik. diätet. Therap. 1910, **14**.
135. H. Aron. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 1.
136. U. Tsuzuki und T. Shimamura. Journ. Tokyo chem. soc. 1911, **32**, BZ 1911, **12**, 11.
137. C. Funk. Journ. of physiol. 1911, **43**, 50.
138. W. P. Chamberlain. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 133.
139. R. Mori. Japan und seine Gesundheitspflege. Tokyo 1911, S. 308.
140. Mitteilungen der Beriberikommission. Tokyo 1911.
141. R. Berg. Einfluß des Abbrühens auf den Nährwert unserer Gemüsekost. Weißer Hirsch 1911.
142. G. Tizzoni. Pathologica 1911, **3**, 67; BZ 1912, **13**, 60.
143. J. P. Gregersen. Zschr. physiol. Chem. 1911, **71**, 49.
144. G. Vidoni und S. Gatti. Riv. pellagr. ital. 1911, **10**; BZ 1911, **11**, 488.
145. W. S. Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 165; BZ 1911, **12**, 505.
146. Shiga und Kusama. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15**, Beiheft 3.
147. E. Schloss. Jahrb. Kinderheilk. 1911, **74**, 91.
148. W. Stepp. Zschr. Biol. 1911, **57**, 135.
149. H. Aron und F. Hocson. Biochem. Zschr. 1911, **32**, 189; C 1911, **82**, II, 158.
150. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Carnegie Inst. Washington 1911, publ. 156, I, 32.
151. V. G. Heiser. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 229.
152. — Journ. amer. med. assoc. 1911, **56**, 1238.
153. H. Raubitschek. Zentralbl. Bakteriol. 1911, **57**, 193; BZ 1911, **11**, 376.
154. A. Orgler. Monatschr. Kinderheilk. 1911, **10**, 373.
155. C. Funk. Journ. of physiol. 1911, **43**, 395; BZ 1912, **13**, 275.
156. W. P. Chamberlain und E. B. Vedder. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 251; BZ 1911, **12**, 505.
157. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15**, 252.
158. P. Rondoni. Lo Speriment. 1911, **65**, 265; BZ 1912, **12**, 756.
159. H. Fraser u. A. T. Stanton. Studies inst. med. res. Fed. Malay States 1921, Nr. 12.
160. — — Journ. trop. med. hyg. 1911, **14**, 333; 349, 365.
161. L. Lucatello und M. V. Carletti. Accad. med. Padova 28. April 1911; BZ 1912, **13**, 68.
162. L. Preti und L. Pollini. Rif. med. 1911, No. 27; BZ 1912, **13**, 54.
163. Porges, Leimdörfer und Markovici. Zschr. klin. Med. 1911, **73**, 389.
164. P. Rondoni. Lo Speriment. 1911, **65**, 307; BZ 1912, **12**, 716.
165. G. C. E. Simpson und E. S. Edie. Ann. trop. med. parasit. 1911, **5**, 313; BZ 1911, **12**, 415.
166. E. Schloss. Monatschr. Kinderheilk. 1911, **9**, 636.
167. A. Holst. Transact. soc. trop. med. hyg. 1911, **5**, 75.
168. W. P. Chamberlain und E. B. Vedder. Philipp. journ. of science 1911, **6**, B, 396; BZ 1912, **14**, 265.
169. C. Vallardi. Rif. med. 1911, No. 36; BZ 1912, **13**, 71.

170. G. Tizzoni. Zentralbl. Bakteriol. 1911, **61**, 403; BZ 1912, **12**, 756.
171. A. Holst. Méd. revue 1911, **28**, 436; BZ 1911, **12**, 419.
172. L. Bréaudat. Journ. pharm. et chim. 1911, (2), **4**, 447; BZ 1911, **12**, 577.
173. H. Schaumann. Transact. soc. trop. med. hyg. 1911, **5**, 59.
174. M. Moszkowski. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15**, 653; BZ 1912, **13**, 143.
175. C. Eijkman. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15**, 698.
176. — Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15** 699; BZ 1911, **12**, 505.
177. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1911, **15**, 728; BZ 1911, **12**, 716.
178. G. Tizzoni. Pathologica 1911, **3**, Nr. 59; BZ 1911, **12**, 322.
179. M. V. Carletti. Gazz. osped. 1911, **32**, 731; BZ 1912, **13**, 68.
180. — Gazz. osped. 1911, **32**, 861; BZ 1912, **13**, 68.
181. A. Scheunert, A. Schattke und E. Lötzsch. Biochem. Zschr. 1911, **36**, 240.
182. E. A. Cooper und C. Funk. Lancet 1911, II, 1267; BZ 1911, **12**, 577.
183. C. C. Bass. Journ. amer. med. assoc. 1911, **57**, 1648; BZ 1912, **12**, 652.
184. L. V. Camurri. Congr. pellagr. ital. Udine 1911; BZ 1911, **11**, 86.
185. M. Glogner. Die Nahrungsmitteltheorien über die Ursache der Beriberi in kritischer Beleuchtung. Joh. A. Barth, Leipzig 1912.
186. A. Holst und T. Frölich. Zschr. f. Hyg. 1912, **72**, 1; BZ 1912, **13**, 662.
187. V. Fürst. Norsk mag. f. lägevidensk. 1912, S. 1; BZ 1912, **13**, 663.
188. D. J. Hulshoff-Pol. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1912, **52**, 11; BZ 1913, **14**, 399.
189. Volpino, Mariani, Bordoni und Alpago-Novella. Riv. d'ig. e san. pubbl. 1912, **23**; BZ 1913, **14**, 936.
190. Volpino, Bordoni und Alpago-Novella. Riv. d'ig. e san. pubbl. 1912, **23**; BZ 1913, **15**, 195.
191. W. P. Chamberlain u. E. B. Vedder. Bull. Manilla med. soc. 1912.
192. C. Röse. Balneol. Ztg. 1912.
193. — Veröff. d. Zentralstelle f. Balneol. 1912.
194. — Einwirkung von Erdsalzen usw. auf Ausscheidung und Zusammensetzung des Harns. Springer, Berlin 1912.
195. A. Orgler. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1912, **8**, 142.
196. W. P. Chamberlain, E. B. Vedder und R. R. Williams. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 39; BZ 1913, **14**, 716.
197. C. Funk. Journ. of physiol. 1912, **44**, 50; BZ 1912, **13**, 662.
198. G. Grijns. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1912, **52**, 50; BZ 1913, **14**, 399.
199. G. Fingerling. Biochem. Zschr. 1912, **38**, 448.
200. H. Maclean. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 67; BZ 1912, **14**, 108.
201. V. Andrews. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 67; BZ 1912, **14**, 108.
202. F. G. Hopkins. Journ. of physiol. 1912, **44**, 425; BZ 1912, **13**, 814.
203. V. Fürst. Zschr. Hyg. 1912, **72**, 121; BZ 1912, **13**, 663.
204. T. Frölich. Zschr. Hyg. 1912, **72**, 155; BZ 1912, **13**, 663.
205. C. Funk. Journ. of physiol. 1912, **45**, 75; BZ 1912, **13**, 819.
206. — Brit. med. journ. 1912, II, 116.
207. — Journ. state med. 1912, **20**, 341.
208. E. Schloss. Berl. klin. Wschr. 1912, Nr. 24.
209. Tsuzuki, Shimamura und S. Odake. Journ. trop. med. hyg. 1912, **15**, 352.
210. — — — Biochem. Zschr. 1912, **43**, 89; BZ 1912, **13**, 904.
211. C. Hart. Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 1912, **208**, H. 2; BZ 1912, **13**, 903.

212. C. L. Alsberg. Southern med. journ. 1912, S. 170; BZ 1912, **14**, 184.
213. F. Lust u. L. Klockmann. Jahrb. Kinderheilk. 1912, **75**, 663.
214. G. Nistico. Lavora 1912, **4**, 193; BZ 1912, **13**, 276.
215. H. Maclean. Journ. of physiol. 1912, **45**, H. 3; BZ 1912, **14**, 108.
216. L. Preti und L. Pollini. Soc. Lomb. szienz. med. e biol. 1. März 1912; BZ 1912, **14**, 26.
217. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Amer. journ. physiol. 1912, **29**, XII; BZ 1912, **13**, 140.
218. Wellman, Bass und Eustis. New Orleans med. surg. journ. 1912, **65**, 197; BZ 1913, **14**, 909.
219. H. Schaumann. Bull. soc. pathol. exot. 1912, **5**, 125.
220. Edie, Evans, Moore, Simpson und Webster. Biochem. journ. 1912, **6**, 234; BZ 1912, **13**, 903.
221. P. Larue. Internat. Beitr. Ernährungsstör. 1912, **4**, 246; BZ 1913, **14**, 335.
222. V. G. Heiser. Med. rec. 1912, **81**, 516.
223. R. P. Strong und B. C. Crowell. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 271; BZ 1913, **14**, 717.
224. H. Wieland. Arch. exper. Pathol. 1912, **69**, 293; BZ 1912, **14**, 28.
225. T. B. Osborne, L. B. Mendel und E. L. Ferry. Zschr. physiol. Chem. 1912, **80**, 307; BZ 1912, **14**, 25.
226. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1912, **16**, Beiheft 6, 137.
227. E. Schloss. Zschr. Kinderheilk. 1912, **3**, 441.
228. — Monatschr. Kinderheilk. 1912, **10**, 499.
229. V. G. Heiser. Internat. clin. Philadelphia 1912, **22**, II, 116.
230. Etienne. Journ. physiol. pathol. gén. 1912, **14**, 108.
231. H. Eppinger und A. Arnstein. Zschr. klin. Med. 1912, **74**, 324; BZ 1912, **13**, 163.
232. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1912, **16**, 349; BZ 1912, **13**, 578.
233. H. Maclean. Biochem. journ. 1912, **6**, 355; BZ 1913, **14**, 613.
234. W. Stepp. Zschr. Biol. 1912, **59**, 366; BZ 1913, **14**, 396.
235. E. B. Vedder. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 415; BZ 1913, **14**, 716.
236. A. Holst. Transact. 15. internat. congr. hyg. demograph. Washington 1912, II, Sekt. 2, 583.
237. E. B. Vedder, Transact. 15. internat. congr. hyg. demograph. Washington 1912, V, Sekt. 2, 671.
238. — und E. Clark. Philipp. journ. of science 1912, **7**, B, 423.
239. — Brit. med. journ. 1912, II, 1731.
240. Gouzien. Ann. d'hyg. et méd. colon. 1912, **15**, 445; BZ 1913, **14**, 909.
241. Fargier. Ann. d'hyg. et méd. colon. 1912, **15**, 491; BZ 1913, **14**, 910.
242. L. Baumann u. C. P. Howard. Arch. intern. med. 1912, **9**, 665.
243. Gérard. Ann. inst. Pasteur 1912, **26**, 986.
244. P. Rondoni. Lo Speriment. 1912, **66**, 447; BZ 1913, **15**, 196.
245. O. Ummes. Zschr. Immunitätsforsch. 1912, **13**, 461; BZ 1912, **13**, 703.
246. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1912, **12**, 473; BZ 1913, **14**, 325.
247. Onodera, Nakamura und Tateno. Mitteil. med. Ges. Tokyo 1912, **26**, H. 23; BZ 1913, **14**, 553.
248. Yamigawa, Koyana, Midorikawa und Mogi. Mitteil. med. Ges. Tokyo 1912, **26**, H. 23; BZ 1913, **14**, 553.
249. C. Hart. Jahrb. Kinderheilk. 1912, **76**, 507; BZ 1913, **14**, 552.

250. A. Hirschfelder. Zschr. Bakteriol. 1912, **66**, 537; BZ 1913, **14**, 353.
251. G. Shibayama. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1912, **16**, 721; BZ 1913, **14**, 399.
252. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1912, **16**, 825.
253. O. Herbst. Jahrb. Kinderheilk. 1912, **76**, Erg.-H. S. 14.
254. — Jahrb. Kinderheilk. 1912, **76**, Erg.-H. S. 40.
255. T. B. Osborne u. L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1912, **13**, 233.
256. R. Berg. Ergebn. ges. Zahnheilk. 1912, **5**, 478.
257. H. Fraser und A. T. Stanton. Lancet 1912, II, 1005; BZ 1913, **14**, 340.
258. S. Weiser. Biochem. Zschr. 1912, **44**, 279.
259. L. Hirschstein. Zschr. physikal. diätet. Therap. 1912, **16**, 706.
260. F. Rolly. Münchn. med. Wschr. 1912, **68**, 1201, 1274; BZ 1912, **13**, 679.
261. J. M. Little. Journ. amer. med. assoc. 1912, **58**, 2029; BZ 1913, **14**, 632.
262. C. Lovelace. Journ. amer. med. assoc. 1912, **58**, 2134; BZ 1913, **14**, 552.
263. H. Raubitschek. D. med. Wschr. 1912, S. 2169; BZ 1913, **14**, 369.
264. A. Lui und M. Baccelli. Note e riv. di psich. 1913, **6**, 1; BZ 1913, **17**, 877.
265. C. Voegtlin und C. Towles. Journ. of pharm. 1913, **5**, 67; BZ 1913, **16**, 23.
266. C. Funk. Biochem. journ. 1913, **7**, 81; BZ 1913, **15**, 227.
267. F. G. Hopkins und A. Neville. Biochem. journ. 1913, **7**, 96; BZ 1913, **14**, 628.
268. C. Funk. Biochem. journ. 1913, **7**, 211; BZ 1913, **15**, 235.
269. E. A. Cooper. Biochem. journ. 1913, **7**, 268; BZ 1913, **15**, 642.
270. L. Nicholls. Journ. of hyg. 1913, **13**, 149; BZ 1913, **15**, 768.
271. H .Richter. Zschr. ges. Neurol. 1913, **21**, 172; BZ 1914, **16**, 369.
272. Sawazaki. Mitteil. med. Ges. Tokyo 1913, H. 3; BZ 1913, **15**, 314.
273. C. Funk. Journ. of physiol. 1913, **46**, 173; BZ 1913, **15**, 643.
274. O. Herbst. Zschr. Kinderheilk. 1913, **7**, 161.
275. C. Funk. Brit. med. journ. 1913, I, 814.
276. E. B. Talbot, W. J. Dodd u. H. O. Peterson. Transact. amer. pediatr. soc. 1913, **25**, 195; Boston med. surg. journ. 1913, **169**, 232.
277. — — — Boston med. surg. journ. 1913, **169**, 233.
278. W. J. Dodd. Boston med. surg. journ. 1913, **169**, 237.
279. E. V. McCollum u. M. Davis. Journ. biol. chem. 1913, **15**, 167.
280. R. Wheeler. Journ. exper. zool. 1913, **15**, 209.
281. C. Wellman, A. C. Eustis u. L. C. Scott. Amer. journ. trop. dis. prev. med. 1913, **1**, 295.
282. Liechti und Truninger. Landw. Jahrb. d. Schweiz 1913, 459.
283. H. Steenbock und E. B. Hart. Journ. biol. chem. 1913, **14**, 59.
284. E. B. Vedder und R. R. Williams. Philipp. journ. of science 1913, **8**, B, 175; BZ 1914, **16**, 169.
285. J. Nicolaidi. Rev. stiintz. med. 1913, **9**, No. 6; BZ 1913, **14**, 676.
286. F. Smith und Hastings. Journ. roy. army med. corps 1913, **20**, 202; BZ 1913, **14**, 909.
287. E. Durlach. Arch. exper. Pathol. Pharm. 1913, **71**, 210.
288. Grosser. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1913, **11**, 119.
289. E. Abderhalden und A. E. Lampé. Zschr. exper. Med. 1913, **1**, 296; BZ 1913, **15**, 227.
290. E. Schloss. Jahrb. Kinderheilk. 1913, **78**, 694.
291. E. A. Cooper. Brit. med. journ. 1913, I, 722.
292. W. Stepp. Zschr. Biol. 1913, **62**, 405.

293. E. Centanni und C. Galassi. VIII. Riunione soz. ital. di patol. Pisa März 1913; BZ 1914, **16**, 370.
294. K. Birkner und R. Berg. Zschr. klin. Med. 1913, **77**, H. 5/6.
295. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1913, **15**, 311; BZ 1913, **16**, 17.
296. E. B. Meigs und H. L. Marsh. Journ. biol. chem. 1913, **16**, 147.
297. C. Eijkman. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1913, **17**, 328; BZ 1913, **15**, 227.
298. Porges, Leimdörfer und Markovici. Zschr. klin. Med. 1913, **77**, 446.
299. R. J. Carneiro. Monatschr. Kinderheilk. 1913, **12**, 333; BZ 1914, **16**, 308.
300. R. B. Gibson. Philipp. journ. of science 1913, **8**, B. 315.
301. A. Holst und T. Frölich. Zschr. Hyg. 1913, **75**, 334; BZ 1913, **15**, 643.
302. J. Nicolaidi. Rev. stiintz. med. 1913, **9**, Mai; BZ 1913, **15**, 911.
303. C. Funk. Journ. of physiol. 1913, **47**, 389; BZ 1914, **16**, 310.
304. M. Barsickow. Biochem. Zschr. 1913, **48**, 418; BZ 1913, **14**, 840.
305. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1913, **16**, 423; BZ 1914, **16**, 305.
306. R. Berg. Die Nahrungs- u. Genußmittel. Holze & Pahl, Dresden 1913.
307. E. B. Vedder. Philipp. journ. of science 1913, **8**, B. 423; BZ 1914, **16**, 240.
308. R. B. Gibson. Philipp. journ. of science 1913, **8**, B. 469.
309. Kleimunger. Zschr. ges. neurol. 1913, **16**, 586; BZ 1913, **15**, 314.
310. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1913, **17**, 433; BZ 1913, **15**, 866.
311. E. A. Cooper. Journ. of hyg. 1913, **12**, 436; BZ 1913, **14**, 632.
312. G. Alessandrini und A. Scala. Boll. real. accad. med. Roma 1913, **39**, H. 7; BZ 1914, **17**, 392.
313. Segawa. Mitteil. med. Ges. Tokyo 1913, **27**, H. 7; BZ 1913, **15**, 154.
314. E. B. Vedder. Beriberi. John Bale, Sons and Danielsson, Ltd., London 1913.
315. C. Funk. Ergebn. d. Physiol. 1913, **13**, 124; BZ 1913, **15**, 866.
316. G. Bostock. Zschr. physiol. Chem. 1913, **84**, 469; BZ 1913, **15**, 204.
317. C. Funk. Journ. of physiol. 1913, **45**, 488; BZ 1913, **14**, 716.
318. V. C. Myers und M. S. Fine. Amer. journ. med. science 1913, **145**, 705; BZ 1913, **15**, 154.
319. R. Berg. Verhandl. d. Ges. D. Naturf. u. Ärzte, Wien 1913, Bd. II, 2.
320. J. Tsuzuki. D. R. P 266211 v. 20. Okt. 1913; BZ 1913, **16**, 102; Amer. P. 1058927 v. 15. April 1913; Chem.-Ztg. 1913, **37**, Rep. 513.
321. C. Eijkman. Münchn. med. Wschr. 1913, S. 871; BZ 1913, **15**, 77.
322. C. Funk. Münchn. med. Wschr. 1913, S. 1997; BZ 1913, **15**, 800.
323. — Münchn. med. Wschr. 1913, S. 2614; BZ 1913, **16**, 170.
324. — Zschr. physiol. Chem. 1913, **88**, 352; BZ 1914, **16**, 369.
325. F. G. Hopkins. Lancet 1913, II, 1309.
326. W. C. Harris. Journ. amer. med. assoc. 1913, **60**, 1949; BZ 1913, **15**, 533.
327. Carbone und Cazzamalli. Giorn. real. soz. ital. d' ig. 1914, S. 5, 51, 99, 151; BZ 1914, **17**, 635.
328. J. F. Siler, T. E. Garrison und W. J. McNeal. Journ. amer. med. assoc. 1914, **62**, 8; BZ 1914, **16**, 931.
329. E. A. Cooper. H. journ. hyg. 1914, **14**, 12.
330. H. Fraser und A. T. Stanton. Lancet 1914, I, 96.
331. C. Funk. Lancet 1914, I, 98.
332. E. Schloss und L. Frank. Biochem. Zschr. 1914, **60**, 378.

333. R. Berg. Zschr. angew. Chem. 1914, **27**, 148.
334. C. Funk. Zschr. physiol. Chem. 1914, **89**, 373; BZ 1914, **16**, 760.
335. — Zschr. physiol. Chem. 1914, **89**, 378; BZ 1914, **16**, 760.
336. R. Tasawa. Zschr. exper. Pathol. 1914, **17**, 27; BZ 1915, **17**, 920.
337. P. Albertoni und P. Tullio. Real. accad. szienze ist. di Bologna 11. Jan. 1914; BZ 1915, **17**, 684.
338. G. Alessandrini und A. Scala. Pellagra. Tipogr. nazional. Roma 1914; BZ 1915, **17**, 709.
339. L. Frank und E. Schloss. Monatschr. Kinderheilk. 1914, **13**, 272.
340. E. Schloss. Jahrb. Kinderheilk. 1914, **79**, 40.
341. — Jahrb. Kinderheilk. 1914, **79**, 194.
342. L. S. Palmer und C. H. Eckles. Journ. biol. chem. 1914, **17**, 191.
343. R. B. Gibson und I. Concepcion. Philipp. journ. of science 1914, **9**, B, 119.
344. J. L. Morse. Transact. amer. pediatr. soc. 1914, **26**, 61.
345. G. Volpino. Gazz. int. med. e chir. 1914, No. 14; BZ 1915, **17**, 707.
346. A. D. Emmet, H. S. Grindley, W. E. Joseph und R. H. Williams. Illinois agr. exper. stat. bull. 1914, **168**, 85; BZ 1916, **18**, 568.
347. S. Weiser. Biochem. Zschr. 1914, **66**, 95; BZ 1915, **17**, 685.
348. Rondoni. Riv. pellagr. ital. 1914; BZ 1915, **17**, 707.
349. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1914, **17**, 325; BZ 1914, **17**, 20.
350. — — Journ. biol. chem. 1914, **17**, 401; BZ 1914, **17**, 19.
351. E. Freudenberg. Monatschr. Kinderheilk. 1914, **13**, 141; BZ 1915, **17**, 734.
352. K. Schnyder. Arch. Verdauungskr. 1914, **20**, 147; BZ 1914, **17**, 540.
353. W. Sternberg. Arch. Verdauungskr. 1914, **20**, 200.
354. R. Wheeler und A. Biester. Amer. journ. dis. childr. 1914, **7**, 169.
355. W. R. Ohler. Journ. med. res. 1914, **31**, 239.
356. G. Alessandrini und A. Scala. Zschr. Chemotherap. 1914, **2**, 156; BZ 1914, **17**, 111.
357. C. Funk. Journ. of physiol. 1914, **47**, Proc.; BZ 1914, **16**, 677.
358. — und M. Douglas. Journ. of physiol. 1914, **47**, 474; BZ 1914, **16**, 677.
359. J. Nitzescu. Soc. biol. 1914, **76**, 829; BZ 1914, **17**, 380.
360. G. Volpino. Pathologica 1914, **5**, 174; BZ 1914, **16**, 370.
361. H. Schaumann. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1914, **18**, Beiheft 6; BZ 1914, **17**, 481.
362. E. A. Cooper. Biochem. journ. 1914, **8**, 250; BZ 1914, **17**, 481.
363. J. F. Siler, P. E. Garrison und W. J. McNeal. Arch. intern. med. 1914, **14**, 289.
364. — — — Arch. intern. med. 1914, **14**, 293; Journ. amer. med. assoc. 1914, **63**, 1090; BZ 1915, **17**, 684.
365. — — — I. Progr. rept Rob. M. Thompson pellagra commission New York Post Graduate Med. School a. Hosp. New York 1914.
366. G. Barger. The simpler natural bases. Longmans, Green a. Co. London u. New York 1914.
367. W. J. Arnold. Brit. med. journ. 1914, 299; BZ 1914, **16**, 536.
368. P. A. Nightingale. Brit. med. journ. 1914, S. 301; BZ 1914, **16**, 536.
369. M. Segawa. Arch. exper. Pathol. 1914, **215**, 404; BZ 1914, **16**, 760.
370. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1914, **18**, 95; BZ 1914, **17**, 330.
371. E. A. Cooper. Biochem. Journ. 1914, **8**, 347; BZ 1918, **19**, 648.
372. W. L. Braddon und E. A. Cooper. Journ. of hyg. 1914, **14**, 331.
373. A. F. Hess und M. Fish. Amer. journ. dis. childr. 1914, **8**, 385.
374. C. Funk und A. Macallum. Zschr. physiol. Chem. 1914, **92**, 13; BZ 1914, **17**, 480.

375. C. Funk. Journ. of physiol. 1914, **48**, 228; BZ 1914, **17**, 181.
376. — und E. C. v. Schönborn. Journ. of physiol. 1914, **48**, 328; BZ 1914, **17**, 480.
377. Scholz und Hinkel. Arch. klin. Med. 1914, **112**, 334.
378. E. Schloss. Arch. Kinderheilk. 1914, **63**, 359.
379. — Jahrb. Kinderheilk. 1914, **79**, 539.
380. W. L. Braddon und E. A. Cooper. Brit. med. journ. 1914, I, 1348.
381. A. C. Eustis und L. C. Scott. Biochem. bull. 1914, **3**, 466.
382. E. V. McCollum und M. Davis. Proc. soc. exper. biol. med. 1914, **11**, 49.
383. — — Proc. soc. exper. biol. med. 1914, **11**, 101.
384. P. Raimono. Pathologica 1914, **6**, 541.
385. G. Schmorl. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1914, **13**, 403.
386. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1914, **19**, 245; BZ 1915, **18**, 155.
387. A. Ingier. Journ. exper. med. 1914, **21**, 525; BZ 1915, **18**, 253.
388. C. Funk. Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen. Bergmann, Wiesbaden 1914.
389. Dezani. Biochim. 1914, **4**, 475; BZ 1915, **18**, 155.
390. J. C. Drummond und C. Funk. Biochem. journ. 1914, **8**, 598; BZ 1918, **19**, 693.
391. E. Freise. Monatschr. Kinderheilk. 1914, **12**, 687; BZ 1914, **17**, 540.
392. E. Chrisostomo. Actas, mem. y comunic. de la assambl. med. y farm. Filipinas 1914; BZ 1916, **18**, 659.
393. S. Baglioni. Atti d. Real accad. d. lincei Roma 1914, **22**, 721; BZ 1914, **17**, 636.
394. W. Babes und H. Jonescu. Soc. biol. 1914, **77**, 171; BZ 1916, **18**, 530.
395. B. Gosio. Berl. klin. Wschr. 1914, **51**, 869; BZ 1914, **17**, 21.
396. W. Stepp. D. med. Wschr. 1914, 892; BZ 1914, **17**, 21.
397. C. H. Lavinder, E. Francis, R. M. Grimm und W. F. Lorenz. Journ. amer. med. assoc. 1914, **63**, 1090; BZ 1915, **17**, 765.
398. C. Voegtlin. Journ. amer. med. assoc. 1914, **63**, 1090; BZ 1915, **17**, 765.
399. J. J. Nitzescu. D. med. Wschr. 1914, 1614; BZ 1914, **17**, 560.
400. J. M. Little. Journ. amer. med. assoc. 1914, **63**, 1287.
401. S. T. Darling. Journ. amer. med. assoc. 1914, **63**, 1290.
402. J. Goldberger. U. S. publ. health repts 1914, **29**, 1683.
403. W. Sternberg. Berl. Klinik 1915, **27**, 1.
404. Leva. Zschr. klin. Med. 1915, **82**, 1.
405. A. Ingier. Nord. med. arkiv 1915, **48**, II, 1; BZ 1915, **18**, 159.
406. J. J. Nitzescu. Bull. acad. romana 1915, **4**, H. 1; BZ 1915, **18**, 317.
407. H. Steenbock, V. E. Nelson und E. B. Hart. Bull. exper. stat. univ. Wisconsin 1915, Nr. 35; BZ 1918, **19**, 555.
408. E. V. Mc Collum. Journ. biol. chem. 1915, **19**, 323; BZ 1915, **18**, 419.
409. E. B. Hart und E. V. Mc Collum. Journ. biol. chem. 1915, **19**, 374; BZ 1915, **18**, 313.
410. H. Steenbock, V. E. Nelson und E. B. Hart. Journ. biol. chem. 1915, **19**, 399; BZ 1915, **18**, 312.
411. F. A. Hess. Proc. soc. exper. biol. New York 1915, **13**, 50; BZ 1916, **18**, 798.
412. J. F. Siler, P. E. Garrison und W. J. Mc Neal. Arch. intern. med. 1915, **16**, 98; BZ 1915, **17**, 921.
413. B. W. Palmer und L. J. Henderson. Arch. intern. med. 1915, **16**, 109; BZ 1915, **18**, 326.

414. Brudzinski und Chelkowski. Przeglad Lekarski 1915, **54**; Centralbl. inn. Med. 1916, **37**, 753.
415. C. Röse. Ärztl. Rundsch. 1915, Nr. 2.
416. W. A. Perlzweig. Transact. dent. soc. New York 1915, 192.
417. P. Raimono. Pathologica 1915, **7**, 101.
418. J. Albert. Philipp. journ. of science 1915, **10**, B, 81.
419. C. G. Mc Arthur und C. L. Luckett. Journ. biol. chem. 1915, **20**, 161; BZ 1915, **18**, 419.
420. F. G. Benedict und P. Roth. Journ. biol. chem. 1915, **20**, 231; BZ 1915, **18**, 313.
421. R. R. Williams und N. M. Saleeby. Philipp. journ. of science 1915, **10**, B, 99; BZ 1916, **18**, 571.
422. — und B. C. Crowell. Philipp. journ. of science 1915, **10**, B, 121; BZ 1916, **18**, 573.
423. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1915, **20**, 351; BZ 1915, **18**, 418.
424. — — — — Journ. biol. chem. 1915, **20**, 379; BZ 1915, **18**, 419.
425. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1915, **20**, 415; BZ 1915, **18**, 157.
426. D. Q. M. Dickenson. Bull. trop. dis. 1915, **6**, 146; BZ 1916, **18**, 659.
427. K. Kawashina. Bull. trop. dis. 1915, **6**, 146; BZ 1916, **18**, 659.
428. J. F. Siler, P. E. Garrison und W. J. McNeal. II. Progr. rept Thompson-McFadden pellagra comm. New York 1915.
429. P. Raimono. Pathologica 1915, **7**, 158.
430. R. R. Williams und J. A. Johnston. Philipp. journ. of science 1915, **10**, B, 337.
431. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1915, **20**, 641; BZ 1917, **19**, 69.
432. G. D. Buckner, E. H. Nollau und J. H. Kastle. Amer. journ. physiol. 1915, **39**, 162; BZ 1918, **19**, 691.
433. L. J. Henderson und W. W. Palmer. Journ. biol. chem. 1915, **21**, 37; BZ 1915, **18**, 326.
434. W. W. Palmer und L. J. Henderson. Journ. biol. chem. 1915, **21**, 57; BZ 1915, **18**, 326.
435. T. B. Osborne und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1915, **21**, 91.
436. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1915, **21**, 179; BZ 1915, **18**, 313.
437. D. D. van Slyke, G. E. Cullen und E. Stillman. Proc. soc. exper. biol. New York 1915, **12**, 165; BZ 1915, **18**, 338.
438. — — — Proc. soc. exper. biol. New York 1915, **12**, 184; BZ 1915, **18**, 338.
439. K. Ruhl. Dermatol. Woche 1915, **60**, 176; BZ 1915, **18**, 13.
440. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1915, **21**, 615; BZ 1916, **18**, 497.
441. H. Fraser und A. T. Stanton. Lancet 1915, **I**, 1021; BZ 1916, **18**, 659.
442. J. J. Nitzescu. Soc. biol. 1915, **78**, 222; BZ 1916, **18**, 496.
443. R. Wheeler. Journ. exper. zool. 1915, **15**, 209.
444. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1915, **22**, 241.
445. C. Funk. Biochem. bull. 1915, **4**, 304.
446. E. Clark. Journ. biol. chem. 1915, **22**, 485; C 1916, **87**, I, 23.
447. A. Begun, R. Herrmann und E. Münzer. Biochem. Zschr. 1915, **71**, 255; BZ 1915, **18**, 421.
448. H. Aron. Monatschr. Kinderheilk. 1915, **13**, 359; BZ 1915, **18**, 253.
449. A. Morgen und C. Beger. Zschr. physiol. Chem. 1915, **94**, 325; BZ 1915, **18**, 419.
450. S. Baglioni. Atti d. Real accad. d. lincei Roma 1915, (5), **24**, I, 1158; BZ 1918, **19**, 621.
451. — Atti d. Real. accad. lincei d. Roma 1915, (5), **24**, II, 213, 254; BZ 1918, **19**, 621.

452. E. Abderhalden. Zschr. physiol. Chem. 1915, **96**, 1; BZ 1917, **19**, 21.
453. E. V. Mc Collum und M. Davis. Journ. biol. chem. 1915, **23**, 181; BZ 1916, **18**, 797.
454. — — Journ. biol. chem. 1915, **23**, 231; BZ 1916, **18**, 797.
455. — — Journ. biol. chem. 1915, **23**, 247; BZ 1916, **18**, 798.
456. L. S. Palmer. Journ. biol. chem. 1915, **23**, 261.
457. W. P. Chamberlain. Journ. amer. med. assoc. 1915, **64**, 1215.
458. L. B. Mendel. Journ. amer. med. assoc. 1915, **64**, 1539.
459. E. Freise, M. Goldschmidt und A. Frank. Monatsch. Kinderheilk. 1915, **13**, 424; BZ 1915, **18**, 380.
460. Heubner. Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 1915, **78**, 22.
461. G. M. Rommel und E. B. Vedder. Journ. agricult. res. 1915, **5**, 489; BZ 1918, **19**, 552.
462. T. Rumpel und A. W. Knack. D. med. Wschr. 1915, **46**, 1412.
463. G. Volpino und E. F. Bordoni. Pathologica 1915, **5**, 602.
464. C. Funk und A. B. Macallum. Journ. biol. chem. 1915, **23**, 413; BZ 1916, **18**, 695.
465. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1915, **23**, 439; BZ 1916, **18**, 687.
466. L. Goldberger, C. H. Waring und D. G. Willets. U. S. publ. health repts 1915, **30**, 3117.
467. E. Sydenstricker. U. S. publ. health repts 1915, **30**, 3132.
468. J. Goldberger und G. A. Wheeler. U. S. publ. health repts 1915, **30**, 3336.
469. A. F. Hess. Journ. amer. med. assoc. 1915, **65**, 1003.
470. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1915, **78**, 649; BZ 1916, **18**, 695.
471. H. Raubitschek. Ergebn. allgem. Pathol. 1915, **18**, I, 662; BZ 1915, **18**, 414.
472. F. Röhmann. Über künstliche Ernährung und Vitamine. Gebr. Bornträger, Berlin 1916. BZ 1916, **18**, 741.
473. C. Funk. Biochem. bull. 1916, **5**, 1.
474. E. Schloss. 80 Stoffwechselversuche über die therapeutische Beeinflussung der rachischen Stoffwechselstörung. S. Karger, Berlin 1916.
475. M. X. Sullivan und C. Voegtlin. Journ. biol. chem. 1916, **24**, XVI.
476. — — Journ. biol. chem. 1916, **24**, XVII.
477. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1916, **24**, 37; BZ 1916, **18**, 798.
478. P. Ramoino. Arch. ital. biol. 1916, **65**, 1; BZ 1919, **20**, 342.
479. H. Smith. Arch. of ophthalmol. 1916, **45**, H. 1; BZ 1917, **19**, 131.
480. E. B. Hart und E. V. Mc Collum. Journ. biol. chem. 1916, **24**, H. 3; BZ 1917, **19**, 69.
481. R. R. Williams. Philipp. journ. of science 1916, **11**, A, 49; BZ 1917, **19**, 254.
482. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Amer. journ. physiol. 1916, **40**, 16; BZ 1918, **19**, 906.
483. T. B. Robertson und L. A. Ray. Journ. biol. chem. 1916, **24**, 347; BZ 1917, **19**, 68.
484. — — Journ. biol. chem. 1916, **24**, 363; BZ 1917, **19**, 68.
485. — — Journ. biol. chem. 1916, **24**, 385; BZ 1917, **19**, 68.
486. — — Journ. biol. chem. 1916, **24**, 397; BZ 1917, **19**, 68.
487. — — Journ. biol. chem. 1916, **24**, 409; BZ 1917, **19**, 68.
488. E. V. McCollum und C. Kennedy. Journ. biol. chem. 1916, **24**, 491.
489. P. Suarez. Biochem. Zschr. 1916, **72**, 17; BZ 1917, **19**, 184.
490. E. V. Mc Collum, N. Simmonds und W. Pitz. Proc. soc. exper. biol. 1916, **13**, 129; BZ 1917, **19**, 253.

491. A. F. Hess. Proc. soc. exper. biol. 1916, **13**, 145; BZ 1917, **19**, 254.
492. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 26; BZ 1918, **19**, 549.
493. — — Proc. soc. exper. biol. 1916, **13**, 147; BZ 1917, **19**, 254.
494. E. B. Hart und E. V. McCollum. Proc. amer. soc. biol. 1916, S. 28; BZ 1917, **19**, 69.
495. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1916, **79**, 37; BZ 1916, **18**, 798.
496. — — und P. Michel. Soc. biol. 1916, **79**, 189; BZ 1916, **18**, 798.
497. — — Soc. biol. 1916, **79**, 194; BZ 1916, **18**, 798.
498. J. C. Drummond. Biochem. journ. 1916, **10**, 77; BZ 1918, **19**, 619.
499. — Biochem. journ. 1916, **10**, 89; BZ 1918, **19**, 619.
500. L. B. Mendel. Ergebn. Physiol. 1916, **15**, 102; BZ 1916, **18**, 784.
501. D. J. Lloyd. Journ. pathol. bacteriol. 1916, **21**, 113.
502. R. B. Gibson. Philipp. journ. of science 1916, **11**, B, 119.
503. E. B. Vedder. Arch. internal med. 1916, **18**, 137.
504. A. F. Hess. Amer. journ. dis. childr. 1916, **12**, 152.
505. W. H. Willcox. Journ. Roy. army med. corps 1916, **27**, 191.
506. Jürgens. Berl. klin. Wschr. 1916, **18**, 210.
507. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 105; BZ 1918, **19**, 548.
508. I. Bang. Biochem. Zschr. 1916, **74**, 278; BZ 1918, **19**, 550.
509. D. L. Monaco. Arch. di farm. 1916, **21**, 121; BZ 1918, **19**, 722.
510. C. Funk. Proc. soc. exper. biol. med. 1916, **14**, 9; BZ 1918, **19**, 694.
511. C. Voegtlin. Journ. acad. of science Washington 1916, **6**, 580.
512. A. Clementi. Arch. di fisiol. 1916, **14**, H. 4; BZ 1918, **19**, 907.
513. R. R. Williams. Proc. soc. exper. biol. 1916, **14**, 25; BZ 1918, **19**, 695.
514. J. F. Siler, P. E. Garrison und W. J. McNeal. Proc. soc. exper. biol. med. 1916, **14**, 28; BZ 1918, **19**, 695.
515. E. B. Hart, W. S. Miller und E. V. McCollum. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 239; BZ 1918, **19**, 619.
516. C. Eijkman. Arch. exper. Pathol. 1916, **222**, 301; BZ 1917, **19**, 110.
517. W. Stepp. Zschr. Biol. 1916, **66**, 339; BZ 1917, **19**, 20.
518. J. Goldberger. Journ. amer. med. assoc. 1916, **66**, 471.
519. W. Stepp. Zschr. Biol. 1916, **66**, 350.
520. — Zschr. Biol. 1916, **66**, 365.
521. A. Hunter, M. A. Givens und R. C. Lewis. U. S. publ. health service hyg. lab. bull. 1916, **102**, 39.
522. F. Röhmann. Chemie der Zerealien. Ferd. Enke, Stuttgart 1916; BZ 1917, **19**, 67.
523. T. Rumpel. Berl. klin. Wschr. 1916, **18**, 480.
524. A. E. Richardson und H. S. Green. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 317; BZ 1918, **19**, 547.
525. A. Urbeanu. Die Gefahr einer an Kaliumverbindungen zu armen Ernährungsweise und ihre Beziehungen zu Ernährungskrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1916.
526. W. Stepp. Zschr. Biol. 1916, **66**, 365; BZ 1918, **19**, 398.
527. C. Funk. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 409; BZ 1918, **19**, 551.
528. R. R. Williams. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 437; BZ 1918, **19**, 551.
529. A. Clementi. Arch. di farm. 1916, **21**, 441; BZ 1918, **19**, 695.

520. H. Wintz. Münchn. med. Wschr. 1916, S. 445; BZ 1916, **18**, 798.
531. C. Asayama. Biochem. journ. 1916, **10**, 466; BZ 1918, **19**, 693.
532. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Biochem. journ. 1916, **10**, 534; BZ 1918, **19**, 619.
533. P. Heim. Monatschr. Kinderheilk. 1916, **13**, 495; BZ 1916, **18**, 798.
534. J. W. Jobling und W. Petersen. Journ. infect. dis. 1916, **18**, 501; BZ 1917, **19**, 110.
535. H. Ackroyd und F. G. Hopkins. Biochem. journ. 1916, **10**, 551; BZ 1918, **19**, 621.
536. C. Voegtlin. Journ. acad. of science Washington 1916, **6**, 575; BZ 1918, **19**, 829.
537. A. Seidell. U. S. public health rept 1916, **31**, 364.
538. B. T. Robertson und E. Cutler. Journ. biol. chem. 1916, **25**, 635; BZ 1918, **19**, 550.
539. — — Journ. biol. chem. 1916, **25**, 647; C 1917, **88**, I, 330.
540. — — Journ. biol. chem. 1916, **25**, 663; BZ 1918, **19**, 550.
541. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1916, **26**, 1; BZ 1918, **19**, 400.
542. M. L. Koch und C. Voegtlin. U. S. publ. health service hyg. lab. bull. 1916, **103**, 51.
543. — — U. S. publ. health service hyg. lab. bull. 1916, **103**, 51.
544. W. B. Bottomley. Proc. Roy. soc. London 1916, **88**, B, 237.
545. R. R. Williams. Amer. med. 1916, **11**, 756.
546. M. Stark. Amer. med. 1916, **11**, 762.
547. W. J. McNeal. Journ. amer. med. assoc. 1916, **66**, 975.
548. B. T. Robertson. Journ. amer. med. assoc. 1916, **66**, 1009; BZ 1919, **20**, 237.
549. H. H. Mitchell. Journ. biol. chem. 1916, **26**, 231; BZ 1918, **19**, 619.
550. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1916, **26**, 293; BZ 1918, **19**, 400, 549.
551. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Amer. journ. physiol. 1916, **41**, 333; BZ 1918, **19**, 907.
552. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Amer. journ. physiol. 1916, **41**, 361.
553. C. Eijkman und C. J. C. van Hoogenhuyge. Verh. K. akad. Wetensch. Amsterdam 1916, **18**, 1467.
554. C. Funk. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 1.
555. — und J. Poklop. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 1.
556. C. A. Wells und P. W. Ewing. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 15.
557. L. S. Palmer. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 27.
558. W. B. Bottomley. Proc. Roy. soc. London 1916, **89**, 102.
559. A. W. Knack. Zentralbl. inn. Med. 1916, **37**, 753.
560. R. R. Williams und A. Seidell. Journ. biol. chem. 1916, **26**, 431; BZ 1918, **19**, 551.
561. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 33; BZ 1918, **19**, 692.
562. C. Funk und A. B. Macallum. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 51; BZ 1918, **19**, 694.
563. — — Journ. biol. chem. 1916, **27**, 63; BZ 1918, **19**, 694.
564. W. H. Eddy. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 113; BZ 1918, **19**, 550.
565. F. P. Underhill. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 127; BZ 1918, **19**, 469.
566. — Journ. biol. chem. 1916, **27**, 161; BZ 1918, **19**, 470.
567. C. Funk, W. G. Lyle und D. Mc Caskey. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 173; BZ 1918, **19**, 694.
568. A. G. Hogan. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 193; BZ 1918, **19**, 547.
569. J. Loeb und J. H. Northrop. Journ. biol. chem. 1916, **27**, 309; BZ 1918, **19**, 686.
570. C. Voegtlin und G. F. White. Journ. of pharm. 1916, **9**, 155; BZ 1918, **19**, 344.
571. T. Rumpel und A. W. Knack. D. med. Wschr. 1916, **47**, 4440.
572. J. I. Durand. Journ. amer. med. assoc. 1916, **67**, 564.

573. E. B. Vedder. Journ. amer. med. assoc. 1916, **67**, 1494.
574. T. B. Osborne und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1916, **28**, 1.
575. L. Jackson und J. J. Moore. Journ. infect. dis. 1916, **19**, 478.
576. — und A. M. Moody. Journ. infect. dis. 1916, **19**, 511.
577. H. B. Lewis und W. G. Karr. Journ. biol. chem. 1916, **28**, 15; BZ 1918, **19**, 398.
578. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1916, **28**, 153; BZ 1918, **19**, 692.
579. — — — Journ. biol. chem. 1916, **28**, 211; BZ 1918, **19**, 693.
580. J. Goldberger. U. S. publ. health repts 1916, **31**, 3159.
581. A. Holst und T. Frölich. Norsk mag. f. lägevidensk. 1916, **77**, 1008.
582. J. J. Moore und L. Jackson. Journ. amer. med. assoc. 1916, **67**, 1931.
583. E. Schloss. Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 5, 27, 50, 51 und 52.
584. — Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1917, **15**, 55.
585. L. B. Mendel. Amer. journ. med. science 1917, **153**, 1.
586. C. Schearer. Lancet 1917, I, 59.
587. O. Rosenheim. Biochem. journ. 1917, **11**, 7.
588. M. P. Mendoza-Guazon. Philipp. journ. of science 1917, **12**, B, 51.
589. W. B. Bottomley. Proc. Roy. soc. London 1917, **89**, B, 481.
590. F. A. Mockeridge. Proc. Roy. soc. London 1917, **89**, B, 508.
591. A. F. Hess. Amer. journ. dis. childr. 1917, **13**, 98.
592. E. B. Hart, E. V. McCollum, H. Steenbock und G. C. Humphrey. Journ. agric. res. 1917, **10**, 175.
593. H. Chick und E. M. Hume. Journ. Roy. army med. corps 1917, **29**, 121.
594. — — Transact. soc. trop. med. hyg. 1917, **10**, 179.
595. — — Proc. royal soc. London 1917, **90**, B, 44; BZ 1919, **21**, 313; C 1919, **90**, I, 118.
596. — — Proc. royal. soc. London 1917, **90**, B, 60; BZ 1919, **21**, 313; C 1919, **90**, I, 119.
597. A. W. Bosworth und H. J. Bowditch. Journ. biol. chem. 1917, **28**, 431; BZ 1918, **19**, 695.
598. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1917, **28**, 483; BZ 1918, **19**, 693.
599. R. H. Chittenden und F. P. Underhill. Amer. journ. physiol. 1917, **44**, 13; BZ 1919, **21**, 314.
600. G. Totani. Biochem. journ. 1917, **10**, 382; BZ 1918, **19**, 828.
601. W. H. Eddy und J. C. Roper. Amer. journ. dis. childr. 1917, **14**, 189.
602. A. F. Hess. Amer. journ. dis. childr. 1917, **14**, 337.
603. — Journ. amer. med. assoc. 1917, **68**, 235.
604. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1917, **78**, 649.
605. W. H. Eddy. Journ. biol. chem. 1917, **29**, XVI.
606. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. Steenbock. Journ. biol. chem. 1917, **29**, XXVI.
607. H. Steenbock. Journ. biol. chem. 1917, **29**, XXVII.
608. E. V. McCollum. Journ. amer. med. assoc. 1917, **68**, 1379.
609. C. E. Bloch. Ugeskr. f. Läger 1917, **79**, 300, 349.
610. — Journ. amer. med. assoc. 1917, **68**, 1516.
611. C. P. Howard und T. Ingvaldsen. Bull. John Hopkins hosp. 1917, **28**, 222.
612. E. B. Hart, J. G. Halpin und E. V. McCollum. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 57; BZ 1919, **20**, 23.

613. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 69; BZ 1919, **20**, 23.
614. R. Berg. Zschr. D. Landwirtschaftsrates 1917, **15**, 148.
615. G. Christmann. Ernährg. d. Pflanze 1917, **13**, 81; BZ 1918, **19**, 468.
616. A. Seidell. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 145; BZ 1919, **20**, 105.
617. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. journ. 1917, **11**, 172; BZ 1919, **20**, 105.
618. W. D. Halliburton und J. C. Drummond. Journ. of physiol. 1917, **51**, 234; BZ 1919, **20**, 238.
619. J. C. Drummond. Biochem. journ. 1917, **11**, 255; BZ 1919, **20**, 409.
620. E. V. McCollum. Ann. amer. acad. polit. social science 1917, **74**, 95.
621. J. F. Siler, P. E. Garrison und W. J. McNeal. III. Rept Rob. M. Thompson pellagra comm. etc. New York 1917.
622. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 289.
623. C. Röse. Münchn. med. Wschr. 1917, **67**, 312.
624. D. J. Davis. Journ. infect. dis. 1917, **21**, 392.
625. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 341; BZ 1919, **20**, 104.
626. D. J. Hulshoff-Pol. Arch. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1917, **21**, 366; BZ 1918, **19**, 829.
627. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1917, **79**, 372; BZ 1918, **19**, 828.
628. U. Cazzani. Boll. chim. farm. 1917, **56**, 397; C 1919, **90**, I, 674.
629. G. Cornalba. Boll. chim. farm. 1917, **56**, 577; C 1919, **90**, I, 674.
630. W. Falta und M. Quittner. Wien. klin. Wschr. 1917, Nr. 38; BZ 1918, **19**, 720.
631. D. J. Hulshoff-Pol. Journ. of physiol. 1917, **51**, 432; BZ 1919, **19**, 829; **20**, 237.
632. F. Uhlmann. Korr.-Bl. Schweiz. Ärzte 1917, **47**, 464; BZ 1918, **19**, 796.
633. A. Gürber. Münchn. med. Wschr. 1917, **64**, 707; BZ 1918, **19**, 547.
634. A. G. Hogan. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 485; BZ 1919, **20**, 22.
635. R. R. Williams. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 495; BZ 1919, **20**, 24.
636. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1917, **29**, 521; BZ 1919, **20**, 23.
637. B. Nocht. D. med. Wschr. 1917, **48**, Juli.
638. W. G. Karr und H. E. Lewis. Amer. journ. physiol. 1917, **44**, 585; BZ 1920, **22**, 358.
639. A. W. Knack und Neumann. D. med. Wschr. 1917, **48**, 901; BZ 1918, **19**, 719.
640. Boldyreff. Soc. biol. 1917, **80**, 911; BZ 1919, **20**, 410.
641. M. F. Maignon. C. r. 1917, **166**, 919; BZ 1919, **20**, 239.
942. — C. r. 1917, **166**, 1008; BZ 1919, **20**, 239.
643. L. Baumann und C. P. Howard. Amer. journ. med. science 1917, **153**, 650.
644. W. H. Willcox. Lancet 1917, II, 677.
645. E. V. McCollum, N. Simmonds und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1917, **30**, 13; BZ 1919, **20**, 104.
646. A. G. Hogan. Journ. biol. chem. 1917, **30**, 115; BZ 1919, **20**, 103.
647. J. H. Northrop. Journ. biol. chem. 1917, **30**, 181; BZ 1919, **20**, 105.
648. A. E. Richardson und H. S. Green. Journ. biol. chem. 1917, **30**, 243; BZ 1919, **20**, 104.
649. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 149; BZ 1919, **20**, 237.
650. E. M. K. Geiling. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 173; BZ 1919, **20**, 239.
651. E. V. McCollum und W. Pitz. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 229; BZ 1919, **20**, 236.
652. — — Journ. biol. chem. 1917, **31**, 341; BZ 1919, **20**, 236.
653. H. Lewis. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 363; C 1921, **92**, I, 636.

654. A. E. Richardson und H. S. Green. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 379; BZ 1919, **20**, 238.
655. E. B. Hart, J. G. Halpin und H. Steenbock. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 415; BZ 1919, **20**, 238; C 1921, **92**, I, 637.
656. — — und B. Sure. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 445; C 1921, **92**, I, 637.
657. T. B. Robertson und M. Delprat. Journ. biol. chem. 1917, **31**, 567; C 1921, **92**, I, 638.
658. E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 29; BZ 1919, **20**, 343.
659. A. L. Daniels und N. B. Nichols. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 91; BZ 1919, **20**, 341.
660. J. H. Northrop. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 133; C 1921, **92**, I, 637.
661. E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 181; BZ 1919, **20**, 344.
662. W. A. Withers und F. E. Carruth. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 245; C 1921, **92**, I, 688.
663. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 309; BZ 1919, **20**, 341.
664. E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 347; BZ 1919, **20**, 344.
665. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 369; BZ 1919, **20**, 342.
666. A. D. Emmet und L. H. McKim. Journ. biol. chem. 1917, **32**, 409; BZ 1919, **20**, 342.
667. J. T. Leary und S. H. Sheib. Journ. amer. chem. soc. 1917, **39**, 1066; BZ 1918, **19**, 696.
668. V. Babes. Bull. sect. scient. acad. Roumaine 1917, **5**, 151; C 1921, **92**, I, 62.
669. — Bull. sect. scient. acad. Roumaine 1917, **5**, 159; C 1921, **92**, I, 63.
670. E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1917, **33**, 55; BZ 1919, **20**, 342.
671. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1917, **80**, 372.
672. Experimental scurvy, an historical note. Journ. amer. med. assoc. 1917, **69**, 2045.
673. E. D. W. Greig. Ind. journ. med. res. 1917, **4**, 818.
674. L. M. Smith und H. B. Lewis. Journ. amer. chem. soc. 1917, **39**, 2231.
675. M. Sawyer, L. Baumann und F. Stevens. Journ. biol. chem. 1918, **33**, 103.
676. Elias. Zschr. exper. Med. 1918, **1**, 1.
677. H. Chick, E. M. Hume und R. F. Skelton. Lancet 1918, I, 1.
678. A. F. Hess und L. J. Unger. Proc. soc. exper. biol. med. 1918, **16**, 1.
679. E. V. McCollum. The newer knowledge of nutrition. Macmillan Comp., New York 1918.
680. A. G. Hogan. Journ. biol. chem. 1917, **33**, 151; BZ 1919, **20**, 339.
681. A. L. Daniels und R. Loughlin. Journ. biol. chem. 1917, **33**, 295; BZ 1917, **20**, 340; C 1919, **90**, I, 560.
682. E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1918, **33**, 303; BZ 1919, **20**, 344; C 1919, **20**, I, 41.
683. E. Abderhalden und G. Ewald. Zschr. exper. Med. 1918, **5**, 1; BZ 1918, **19**, 551.
684. W. H. Jansen. Münchn. med. Wschr. 1918, **65**, 10; BZ 1918, **20**, 26.
685. H. S. Hutchison. Glasgow med. journ. 1918, **93**, 8.
686. A. F. Hess und J. Killian. Proc. soc. exper. med. biol. 1918, **16**, 43.

687. J. C. Drummond. Biochem. Journ. 1918, **12**, 25; BZ 1919, **20**, 409.
688. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. Journ. 1918, **12**, 93; BZ 1919, **20**, 411.
689. H. Chick, E. M. Hume und R. F. Skelton. Biochem. Journ. 1918, **12**, 131; BZ 1919, **20**, 411.
690. J. C. Drummond. Journ. of physiol. 1918, **52**, 95; BZ 1919, **20**, 341.
691. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1918, **33**, 411; BZ 1919, **20**, 344; C 1919, **90**, I, 41.
692. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1918, **33**, 433; BZ 1919, **20**, 339.
693. W. Pitz. Journ. biol. chem. 1918, **33**, 471; BZ 1919, **20**, 345; C 1919, **90**, I, 42.
694. H. Steenbock. Science Monthly 1918, **7**, 179.
695. L. Jackson. Journ. infect. dis. 1918, **22**, 457.
696. L. B. Bull. Journ. compar. pathol. therap. 1918, **31**, 193.
697. F. M. R. Walshe. Brit. journ. childr. dis. 1918, **15**, 258.
698. — Quart. journ. med. 1918, **11**, 320.
699. R. L. M. Wallis. Ind. journ. med. res. 1918, **6**, 45.
700. E. D. W. Greig und D. F. Curjel. Ind. journ. med. res. 1918, **6**, 56.
701. A. Harden und S. S. Zilva. Journ. inst. brewing 1918, **24**, 197.
702. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1918, **34**, 17; BZ 1919, **20**, 407.
703. A. J. P. Pacini und D. W. Russel. Journ. biol. chem. 1918, **34**, 43; BZ 1919, **20**, 412.
704. A. Harden und S. S. Zilva. Lancet 1918, II, 320.
705. E. D. W. Greig. Ind. journ. med. res. 1918, **6**, 143.
706. D. J. Davis. Journ. infect. dis. 1918, **23**, 248.
707. J. C. Drummond. Lancet II, 482.
708. H. W. Dyke. Lancet 1918, II, 513.
709. E. V. McCollum. Amer. journ. publ. health 1918, **8**, 191.
710. C. A. Stewart. Journ. exper. zool. 1918, **25**, 301.
711. H. Chick, E. M. Hume und R. F. Skelton. Lancet 1918, II, 735.
712. M. Mellanby. Lancet 1918, II, 767.
713. H. Chick und M. Rhodes. Lancet 1918, II, 774.
714. W. Ramsden. Journ. soc. chem. ind. 1918, **37**, T, 53; C 1919, **90**, I, 566.
715. H. B. Thompson und L. B. Mendel. Amer. journ. physiol. 1918, **45**, 431; BZ 1920, **22**, 408.
716. J. Feigl. Biochem. Zschr. 1918, **85**, 365; BZ 1919, **20**, 34.
717. E. B. Vedder. Journ. of hyg. 1918, **17**, 1; BZ 1919, **20**, 237.
718. A. Holst. Zentralbl. Bakteriol. 1918, **81**, 56; BZ 1919, **20**, 24.
719. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1918, **34**, 131; BZ 1919, **20**, 406.
720. H. C. Sherman, L. Wheeler und A. B. Yates. Journ. biol. chem. 1918, **34**, 383; BZ 1919, **20**, 407.
721. C. O. Appleman. Science 1918, **48**, 319.
722. A. Epstein. Jahrb. Kinderheilk. 1918, **88**, 237.
723. A. Viswalingam. Journ. trop. med. hyg. 1918, **21**, 153.
724. F. J. H. Coutts. Rept local govt board publ. health etc. 1918, N. Ser. Nr. **116**, 1.
725. G. Winfield. Rept local govt board publ. health etc. 1918, N. Ser. Nr. **116**, 139.
726. J. J. Moore. Proc. inst. med. Chicago 1918, 254.
727. V. Stefansson. Med. rev. of rev. 1918, **24**, 257.
728. Arneths. D. med. Wschr. 1918, **45**, 509.

729. G. H. Whipple und D. D. van Slyke. Journ. exper. med. 1918, **28**, 213; BZ 1919, **20**, 241.
730. L. Langstein und F. Edelstein. Zschr. Kinderheilk. 1918, **16**, 305; BZ 1919, **20**, 103.
731. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1918, **81**, 432; C 1919, **90**, I, 385.
732. H. Bierry und P. Portier. Soc. biol. 1918, **81**, 574; BZ 1919, **21**, 16.
733. Dubois. Soc. biol. 1918, **81**, 604; BZ 1919, **21**, 16.
734. E. Weill, G. Mouriquand und Péronnet. Soc. biol. 1918, **81**, 607; C 1919, **90**, I, 391.
735. — — — Soc. biol. 1918, **81**, 678; BZ 1919, **21**, 137.
736. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1918, **34**, 521; BZ 1919, **20**, 407.
737. — — — — Journ. biol. chem. 1918, **34**, 537; BZ 1919, **20**, 407; C 1919, **90**, I, 391.
738. W. D. Halliburton. Arch. Neerland. physiol. 1918, **2**, 602; BZ 1919, **20**, 238.
739. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 19; BZ 1919, **20**, 405; C 1919, **90**, I, 316.
740. H. Steenbock, H. E. Kent und E. G. Gross. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 61; BZ 1919, **20**, 408; C 1919, **90**, I, 391.
741. G. Rossi. Arch. fisiol. 1918, **16**, 125; BZ 1919, **21**, 137.
742. A. Hirsch und E. Moro. Jahrb. Kinderheilk. 1918, **88**, 513; BZ 1919, **20**, 243.
743. M. E. Maignon. C. r. 1918, **167**, 91; BZ 1919, **20**, 408.
744. — C. r. 1918, **167**, 174; BZ 1919, **20**, 408; C 1918, **89**, II, 1053.
745. Tanji. D. Arch. klin. Med. 1918, **116**.
746. H. C. Sherman und J. C. Winters. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 301; BZ 1919, **20**, 408.
747. G. Eijkman. Pharm. Weekbl. 1918, **55**, 765; C 1919, **90**, I, 487.
748. H. B. McClugage und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 353; BZ 1919, **20**, 406.
749. B. Cohen und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 425; BZ 1919, **20**, 411; C 1919, **90**, I, 392.
750. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 479; BZ 1919, **20**, 410; C 1919, **90**, I, 392.
751. — — Journ. biol. chem. 1918, **35**, 487; BZ 1919, **20**, 410; C 1919, **90**, I, 392.
752. H. Steenbock, P. W. Boutwell und H. E. Kent. Journ. biol. chem. 1918, **35**, 517; BZ 1919, **20**, 409; C 1919, **90**, I, 393.
753. A. Dutcher und F. A. Collatz. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 63; BZ 1919, **20**, 409.
754. M. H. Givens und B. Cohen. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 127; BZ 1919, **20**, 480; C 1919, **90**, I, 487.
755. F. Uhlmann. Zschr. Biol. 1918, **68**, 419; BZ 1919, **20**, 105.
756. E. Weill und G. Mouriquand. Journ. physiol.-pathol. 1918, **17**, 849; BZ 1919, **20**, 237.
757. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. amer. med. assoc. 1918, **70**, 900.
758. — — Proc. soc. exper. biol. med. 1918, **15**, 141.
759. H. H. Green. South Africa journ. science 1918, **14**, 483.
760. — South Africa journ. science 1918, **14**, 519.
761. E. V. McCollum und N. Simmonds. Amer. journ. physiol. 1918, **46**, 275.
762. C. E. Bloch. Ugeskr. f. Läger 1918, **80**, 815, 868.
763. — Journ. amer. med. assoc. 1918, **71**, 322, 416.
764. J. Goldberger. U. S. publ. health repts 1918, **33**, 481.
765. H. H. Green. Repts dir. vet. res. Union S. Africa 1918, **5/6**, 753.

766. H. H. Green. Repts dir. vet. res. Union S. Africa 1918, **5/6**, 777.
767. A. T. Hess. Journ. amer. med. assoc. 1918, **71**, 941.
768. J. Goldberger, G. A. Wheeler und E. Sydenstricker. Journ. amer. med. assoc. 1918, **71**, 944.
769. C. Voegtlin, G. C. Lake und C. N. Myers. U. S. publ. health repts 1918, **33**, 647.
770. C. Voegtlin und C. N. Myers. U. S. publ. health repts 1918, **33**, 843.
771. — — U. S. publ. health repts 1918, **33**, 911.
772. H. Boruttau. Biochem. Zschr. 1918, **88**, 96; BZ 1918, **9**, 691.
773. — Biochem. Zschr. 1918, **88**, 103; BZ 1918, **19**, 691.
774. — Biochem. Zschr. 1918, **88**, 420; BZ 1919, **20**, 23.
775. K. Sugiura und S. R. Benedikt. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 171; BZ 1919, **20**, 479; C 1919, **90**, I, 488.
776. — Journ. biol. chem. 1918, **36**, 191; BZ 1919, **20**, 480; C 1919, **90**, I, 488.
777. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 197; BZ 1919, **20**, 477; C 1919, **90**, I, 488.
778. M. E. Maignon. C. r. 1918, **167**, 218; BZ 1919, **20**, 408; C 1918, **89**, II, 1053.
779. M. J. Amar. C. r. 1918, **167**, 241; BZ 1919, **20**, 408.
780. L. Langstein und F. Edelstein. Zschr. Kinderheilk. 1918, **17**, 255; BZ 1919, **20**, 103.
781. H. Aron. Berl. klin. Wschr. 1918, S. 546; BZ 1919, **20**, 102.
782. L. Bruntz und L. Spillman. Soc. biol. 1918, **81**, 1243; BZ 1919, **21**, 16.
783. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1918, **81**, 1253; BZ 1919, **21**, 16.
784. M. C. Denton und E. Kohman. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 249; BZ 1919, **20**, 480.
785. C. Röse und R. Berg. Münchn. med. Wschr. 1918, **65**, 1011.
786. W. Pitz. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 439; BZ 1919, **20**, 411.
787. I. Bang. Biochem. Zschr. 1918, **91**, 110.
788. D. N. Paton, L. Findlay und A. Watson. Brit. med. journ. 1918, II, 625.
789. Agulhon und Legroux. C. r. 1918, **167**, 597.
790. H. W. Wiltshire. Lancet 1918, II, 811.
791. A. H. Smith. Lancet 1918, II, 813.
792. A. W. McCann. The science of eating. New York 1918.
793. A. Slator. Biochem. Journ. 1918, **12**, 248.
794. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. journ. 1918, **12**, 259; BZ 1919, **20**, 412; C 1919, **90**, I, 391.
795. — — Biochem. journ. 1918, **12**, 270; BZ 1919, **20**, 412; C 1919, **90**, I, 392.
796. C. Eijkman und D. J. Hulshoff-Pol. K. Akad. Wet. Amsterdam 1918, **26**, 1466; BZ 1919, **20**, 102.
797. A. Dutcher und F. A. Collatz. Journ. biol. chem. 1918, **36**, 547; BZ 1919, **20**, 419.
798. — — Journ. biol. chem. 1918, **36**, 551; BZ 1919, **20**, 410.
799. R. Hift. Wien. klin. Wschr. 1918, **31**, 939.
800. E. Müller. Berl. klin. Wschr. 1918, **65**, 1024; C 1919, **90**, I, 189.
801. A. Lipschütz. Sitz.-Ber. Naturf.-Ges. Bern 1918, S. 29; BZ 1920, **22**, 94.
802. A. M. Muckenfuss. Journ. amer. chem. soc. 1918, **41**, 1606; BZ 1919, **21**, 201.
803. E. Abderhalden und H. Schaumann. Arch. ges. Physiol. 1918, **172**, 1; BZ 1919, **20**, 478; C 1919, **90**, I, 566.
804. J. J. Nitzescu. Arch. ges. Physiol. 1918, **172**, 275; BZ 1919, **20**, 340; C 1919, **90**, I, 560.
805. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. Journ. 1918, **12**, 408; BZ 1919, **20**, 526.

806. E. M. Delf. Biochem. Journ. 1918, **12**, 416; BZ 1919, **20**, 527.
807. — und R. F. Skelton. Biochem. Journ. 1918, **12**, 440; BZ 1919, **20**, 527.
808. V. Stefansson. Journ. amer. med. assoc. 1918, **71**, 1715.
809. W. Tobler. Zschr. Kinderheilk. 1918, **18**, 63.
810. G. Schaeffer. Bull. inst. Pasteur 1919, **17**, 1, 41.
811. A. Harden, S. S. Zilva und G. F. Still. Lancet 1919, I, 17.
812. A. Auer. Biochem. Zschr. 1919, **93**, 1; BZ 1919, **20**, 479; C 1919, **90**, I, 560.
813. N. M. Saleeby. Philipp. journ. of science 1919, **14**, 11.
814. L. Nicholls. Journ. trop. med. hyg. 1919, **22**, 22.
815. F. M. Wells. Proc. Royal soc. med., Sekt. Odontol., 1919, **12**, 23.
816. I. J. Kligler. Journ. exper. med. 1919, **30**, 31.
817. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Proc. soc. exper. biol. med. 1919, **16**, 98.
818. Feuillé. Soc. biol. 1919, **81**, 870, 947.
819. E. Allen. Anat. rec. 1919, **16**, 93.
820. M. D. Flather. Biol. bull. marine biol. lab., Woods Hole 1919, **36**, 54.
821. E. C. Bulley. Biochem. Journ. 1919, **13**, 103; BZ 1919, **21**, 439.
822. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 155; BZ 1919, **21**, 16.
823. R. Berg. Berl. klin. Wschr. 1919, **56**, 249.
824. A. F. Hess und L. J. Unger. Amer. journ. dis. childr. 1919, **17**, 221.
825. C. Voegtlin und C. G. Lake. Amer. journ. physiol. 1919, **47**, 558.
826. C. M. Jackson und C. A. Stewart. Amer. journ. dis. childr. 1919, **17**, 329.
827. A. M. Muckenfuss. Arch. pediatr. 1919, **36**, 80.
828. Scurvy and antiscorbutic properties of foods. Journ. amer. med. assoc. 1919, **73**, 271, 338, 1288.
829. Frey. Arch. Physiol. 1919, **177**, 119.
830. Rothstein. Berl. klin. Wschr. 1919, **57**, 154.
831. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 187; BZ 1919, **21**, 16.
832. P. Portier. Soc. biol. 1919, **82**, 59; BZ 1919, **21**, 260.
833. H. Bierry. Soc. biol. 1919, **82**, 114; BZ 1919, **21**, 260.
834. A. L. Daniels und N. J. McClurg. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 201; BZ 1919, **21**, 17
835. E. Bergmann. Zschr. Kinderheilk. 1919, **20**, 75; BZ 1920, **22**, 96.
836. F. Edelstein und L. Langstein. Zschr. Kinderheilk. 1919, **20**, 112; BZ 1920, **22**, 100.
837. T. B. Osborne, L. B. Mendel und E. L. Ferry. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 223; BZ 1920, **22**, 222.
838. M. H. Givens und H. B. McClugage. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 253; BZ 1920, **22**, 223; C 1919, **90**, III, 71.
839. F. W. Bach. Berl. klin. Wschr. 1919, **56**, 132; C 1919, **90**, I, 560.
840. L. Külz. Naturw. 1919, **17**, 675; BZ 1920, **22**, 96.
841. E. Weill und G. Mouriquand. Soc. biol. 1919, **82**, 184; BZ 1919, **21**, 377.
842. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 287.
843. F. G. Hopkins. Brit. med. journ. 1919, I, 507.
844. P. Rondoni. Brit. med. journ. 1919, I, 542.
845. E. Mellanby. Lancet 1919, I, 407.
846. — Journ. of physiol. 1919, **52**, LIII, LIV
847. A. K. Anderson und R. Finkelstein. Journ. dairy science 1919, **2**, 374.
848. B. C. P. Jansen. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 1919, **58**, 173.

849. W. A. T. Lind. Med. journ. Australia 1919, **2**, 197.
850. — Journ. amer. med. assoc. 1919, **73**, 1092.
851. A. Harden und R. Robison. Journ. Royal army med. corps 1919, **32**, 48; BPh 1920, **2**, 107.
852. R. Robison. Journ. Royal army med. corps 1919, **32**, 48.
853. A. H. S ith. Journ. Royal army med. corps 1919, **32**, 93, 188.
854. C. M. Jackson. Amer. journ. anat. 1919, **25**, 221.
855. H. H. Donaldson. Amer. journ. anat. 1919, **25**, 237.
856. J. C. Donaldson. Amer. journ. anat. 1919, **25**, 291.
857. F. G. Hopkins und H. Chick. Lancet 1919, II, 28.
858. M. E. D. Campbell und H. Chick. Lancet 1919, II, 320.
859. R. E. Barnes und E. M. Hume. Lancet 1919, II, 323.
860. M. H. Givens und H. B. McClugage. Amer. journ. dis. childr. 1919, **18**, 30.
861. L. Zuntz. Arch. Gynäkol. 1919, **110**, 244; BZ 1919, **21**, 15.
862. T. B. Robertson und L. A. Ray. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 393; C 1919, **90**, III, 135.
863. — — Journ. biol. chem. 1919, **37**, 427; C 1919, **90**, III, 136.
864. — — Journ. biol. chem. 1919, **37**, 443; C 1919, **90**, III, 136.
865. — — Journ. biol. chem. 1919, **37**, 455; C 1919, **90**, III, 137.
866. A. Harden und S. S. Zilva. Journ. pathol. bacteriol. 1919, **22**, 246.
867. J. Koch. Arch. prakt. wiss. Tierheilk. 1919, **45**, 263.
868. G. Fuhge. Arch. Kinderheilk. 1919, **67**, 291.
869. J. Adler. Arch. Kinderheilk. 1919, **67**, 321; BZ 1920, **22**, 146.
870. F. Maignon. C. r. 1919, **168**, 474; BZ 1920, **22**, 100; C 1919, **90**, I, 1041.
871. P. B. Hawk, C. A. Smith und R. C. Holder. Amer. journ. physiol. 1919, **48**, 199; BZ 1920, **22**, 289.
872. C. O. Johns, A. J. Finks und M. S. Paul. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 497; C 1920, **91**, III, 645.
873. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1919, **37**, 557; C 1920, **91**, III, 645.
874. J. C. Drummond. Biochem. Journ. 1919, **13**, 77; BZ 1919, **21**, 438; C 1919, **90**, III, 285.
875. — Biochem. Journ. 1919, **13**, 81; BZ 1919, **21**, 439; C 1919, **90**, III, 286.
876. — Biochem. Journ. 1919, **13**, 95; BZ 1919, **21**, 439; C 1919, **90**, III, 286.
877. G. D. Buckner, E. H. Nollau, R. H. Wilkins und J. H. Castle. Journ. agricult. res. 1919, **16**, 305; C 1921, **92**, I, 41.
878. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 113; C 1920, **91**, III, 601.
879. A. D. Emmet und G. O. Luros. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 147; C 1920, **91**, III, 600.
880. O. Wuth. Biochem. Zschr. 1919, **93**, 289; BZ 1919, **21**, 230.
881. G. Linossier. Soc. biol. 1919, **82**, 381.
882. F. Maignon. Soc. biol. 1919, **82**, 398; BZ 1919, **21**, 375; C 1919, **90**, III, 441.
883. — Soc. biol. 1919, **82**, 400; BZ 1919, **21**, 375.
884. W. Stepp. Zschr. Biol. 1919, **69**, 495; C 1919, **90**, III, 446.
885. S. S. Zilva und F. M. Wells. Proc. royal soc. London 1919, **90**, B, 505; BZ 1920, **22**, 21; C 1919, **90**, III, 503.
886. — — Proc. royal soc. London 1919, **90**, B, 663; BZ 1920, **22**, 21.
887. W. Stepp. Zschr. Biol. 1919, **69**, 574.

888. Zoethout. Amer. journ. physiol. 1919, **48**, 497.
889. C. Voegtlin und C. N. Myers. Amer. journ. physiol. 1919, **48**, 504.
890. A. L. Daniels, A. H. Byfield und R. Loughlin. Amer. journ. dis. childr. 1919, **18**, 546.
891. E. F. Terroine. Soc. biol. 1919, **82**, 574; BZ 1919, **21**, 376.
892. T. Wollman. Soc. biol. 1919, **82**, 593; C 1919, **90**, III, 391.
893. C. Richet. Soc. biol. 1919, **82**, 601; BZ 1919, **21**, 377; C 1919, **90**, III, 391.
894. L. A. Larson. Amer. journ. physiol. 1919, **49**, 55; C 1920, **91**, III, 855.
895. J. F. McClendon und W. C. C. Cole. Amer. journ. physiol. 1919, **49**, 145.
896. E. Abderhalden. Arch. ges. Physiol. 1919, **175**, 187; BZ 1919, **21**, 438; C 1919, **90**, III, 441.
897. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 223; C 1920, **91**, III, 601.
898. A. D. Emmet und G. O. Luros. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 257; C 1920, **91**, III, 600.
899. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 293; C 1920, **91**, III, 601.
900. E. B. Hart, H. Steenbock und F. Letcher. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 267; C 1920, **91**, III, 601.
901. — — und D. W. Smith. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 267; C 1920, **91**, III, 601.
902. M. Bürger. Zschr. exper. Med. 1919, **8**, 309; BZ 1919, **21**, 379.
903. F. Maignon. C. r. 1919, **168**, 626; BZ 1919, **21**, 441.
904. A. D. Emmet und F. P. Allen. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 325.
905. P. Hehir. Ind. journ. med. res., spec. Indian congr. 1919, Nr. 44.
906. J. A. Shorten und C. B. Roy. Ind. journ. med. res., spec. Indian congr. 1919, Nr. 60.
907. P. Hehir. Ind. journ. med. res., spec. Indian congr. 1919, Nr. 79.
908. H. Steenbock. Science 1919, **50**, 352.
909. A. Schittenhelm und H. Schlecht. Zschr. exper. Med. 1919, **9**, 1; BZ 1919, **21**, 380.
910. — — Zschr. exper. Med. 1919, **9**, 40; BZ 1919, **21**, 380.
911. — — Zschr. exper. Med. 1919, **9**, 68; BZ 1919, **21**, 380.
912. — — Zschr. exper. Med. 1919, **9**, 75; BZ 1919, **21**, 380.
913. — — Zschr. exper. Med. 1919, **9**, 82; BZ 1919, **21**, 380.
914. C. H. Hamshire und G. E. G. Hawker. Pharm. journ. 1919 (4), **49**, 82; C 1919, **90**, III, 893.
915. E. C. Bulley. Biochem. Journ. 1919, **13**, 103; BZ 1919, **21**, 439.
916. S. S. Zilva. Biochem. Journ. 1919, **13**, 164; BZ 1919, **21**, 503.
917. — Biochem. Journ. 1919, **13**, 172; BZ 1919, **21**, 503.
918. H. Chick und E. M. Delf. Biochem. Journ. 1919, **13**, 199; BZ 1919, **21**, 502; C 1919, **90**, III, 728.
919. C. J. Marinus. Amer. journ. physiol. 1919, **49**, 238; C 1920, **91**, III, 850.
920. C. E. Bloch. Jahrb. Kinderheilk. 1919, **89**, 405; BZ 1919, **21**, 378.
921. C. Voegtlin und C. M. Myers. Journ. pharm. exper. therap. 1919, **13**, 301; C 1919, **90**, III, 1023.
922. A. D. Emmet und G. O. Luros. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 441; C 1920, **91**, III, 652.
923. R. J. Williams. Journ. biol. chem. 1919, **38**, 465; C 1920, **91**, IV, 541.
924. R. McCarrison. Ind. journ. med. res. 1919, **6**, 275.
925. — Ind. journ. med. res. 1919, **6**, 550.
926. — Ind. journ. med. res. 1919, **6**, 557.
927. L. S. Palmer. Science 1919, **50**, 501.
928. A. Harden und R. Robison. Lancet 1919, II, 320.

929. H. Chick, E. M. Hume und R. F. Skelton. Lancet 1919, II, 322.
930. A. Harden und S. S. Zilva. Lancet 1919, II, 780.
931. F. G. Hopkins, H. Chick, J. C. Drummond, A. Harden und E. Mellanby. Nat. health ins. med. res. committee, spec. rept 1919, Nr. 38.
932. L. Aschoff und W. Koch. Der Skorbut. Jena 1919.
933. W. V. Simon. Münchn. med. Wschr. 1919, **66**, 799; BZ 1919, **21**, 378.
934. F. Maignon. Soc. biol. 1919, **82**, 806; C 1919, **90**, III, 686.
935. P. Portier und L. Randoin. Soc. biol. 1919, **82**, 990; BZ 1919, **22**, 147; C 1919, **90**, IV, 1059.
936. F. Maignon. Soc. biol. 1919, **82**, 1358; BZ 1920, **22**, 410.
937. T. B. Osborne, L. B. Mendel, E. L. Ferry und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 29; C 1920, **91**, III, 673.
938. T. B. Osborne, A. J. Wakeman und E. L. Ferry. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 35; C 1920, **91**, III, 672.
939. H. C. Sherman, J. C. Winters und V. Phillips. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 53; C 1920, **91**, III, 672.
940. R. A. Dutcher. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 63; C 1920, **91**, III, 673.
941. F. Maignon. Recherches sur le rôle des graisses dans l'utilisation des albumoides. Lyon 1919.
942. R. McCarrison. Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 167.
943. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 188.
944. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 269.
945. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 279.
946. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 283.
947. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 308.
948. — Ind. journ. med. res. 1919, **7**, 342.
949. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. amer. med. assoc. 1919, **73**, 1353.
950. E. Pritchard. Brit. med. journ. 1919, II, 627.
951. O. Kimura. D. Zschr. Nerv. 1919, **64**, 153; BZ 1920, **22**, 147.
952. E. Abderhalden und A. Koehler. Arch. ges. Physiol. 1919, **176**, 209; BZ 1920, **22**, 47.
953. — Arch. ges. Physiol. 1919, **176**, 236; BZ 1920, **22**, 238.
954. R. Bierich. D. Arch. klin. Med. 1919, **130**, 151; BZ 1920, **22**, 98.
955. H. Chick und E. M. Hume. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 203.
956. E. B. Hart und H. Steenbock. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 209; C 1920, **91**, III, 673.
957. H. Bierry. C. r. 1919, **169**, 197; BZ 1920, **22**, 408.
958. F. M. Bachmann. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 235; C 1920, **91**, III, 670.
959. E. S. Palmer und H. L. Kempster. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 299; C 1920, **91**, III, 676.
960. — — Journ. biol. chem. 1919, **39**, 313; C 1920, **91**, III, 676.
961. — — Journ. biol. chem. 1919, **39**, 331; C 1920, **91**, III, 676.
962. J. F. Lyman und B. Raymund. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 339; C 1920, **91**, III, 675.
963. H. v. Hoesslin. Arch. Hyg. 1919, **88**, 147; BZ 1919, **21**, 436.
964. F. Eisler. Münchn. med. Wschr. 1919, **66**, 1057; BZ 1919, **21**, 436.
965. Alwens. Münchn. med. Wschr. 1919, **66**, 1072; BZ 1919, **21**, 500.
966. H. Abels. Med. Klinik 1915, **15**, 1085.
967. K. Sugiura und S. R. Benedict. Journ. biol. chem. 1919, **39**, 421; C 1920, **91**, III, 695.
968. H. B. Lewis. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 91; C 1920, **91**, III, 673.

969. R. E. Barnes und E. M. Hume. Biochem. journ. 1919, **13**, 306; BZ 1920, **22**, 223; C 1920, **91** I, 134.
970. T. Wollman, Soc. biol. 1919, **82**, 1208; C 1920, **91**, I, 537.
971. P. Grabley. D. med. Wschr. 1919, **45**, 1238; BZ 1920, **22**, 223.
972. J. F. McClendon, W. C. C. Cole, O. Engstrand und J. E. Middlekauff. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 243; C 1920, **91**, III, 721.
793. H. Bierry. C. r. 1919, **169**, 924; BZ 1920, **22**, 287.
974. C. Funk. Journ. of physiol. 1919, **53**, 247; C 1920, **91**, I, 433.
975. L. de Blieck und C. A. R. F. Baudet. D. tierärztl. Wschr. 1919, **27**, 591; BZ 1920, **22**, 289.
976. R. G. Padua. Philipp. journ. of science 1919, **14**, 481.
977. Report of a committee of inquiry regarding the prevalence of pellagra among Turkish prisoners of war. Journ. Royal army med. corps 1919/20, **33**, 426, 508; **34**, 70, 173, 272.
978. T. B. Osborne und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 383; C 1920, **91**, III, 747.
979. H. H. Mitchell. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 399; C 1920, **91**, III, 721.
980. K. Sugiura und S. R. Benedict. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 449; C 1920, **91**, III, 721.
981. H. Steenbock, E. G. Gross und M. T. Sell. Journ. biol. chem. 1919, **40**, 501; C 1920, **91**, III, 721.
982. E. V. McCollum. Hoard's Dairyman 1919, **57**, 1033.
983. — Proc. amer. phil. soc. 1919, **58**, 41.
984. K. G. Falk. Journ. ind. eng. chem. 1919, **11**, 1133; C 1920, **91**, III, 845.
985. N. Zuntz. Mitteil. Verein. z. Förderung d. Moorkultur 1919, **37**, 437; C 1921, **92**, I, 743.
986. A. Pezard. C. r. 1919, **169**, 1177; BZ 1920, **22**, 411.
987. B. C. P. Jansen. Meded. Geneesk. Lab. Weltevreden 1920, **3**, A, 1.
988. — Meded. Geneesk. Lab. Weltevreden 1920, **3**, A, 22.
989. — und R. H. M. Mangkoewinoto. Meded. Geneesk. Lab. Weltevreden 1920, **3**, A, 51.
990. M. Guggenheim. Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. Springer, Berlin 1920.
991. H. Boruttau. Umschau 1920, **7**; BPh 1920, **1**, 45.
992. C. N. Myers und C. Voegtlin. Proc. nat. acad. science Washington 1920, **6**, 3; C 1920, **91**, III, 102.
993. F. G. Benedict. Proc. nat. acad. science Washington 1920, **6**, 7; BPh 1920, **3**, 209.
994. A. Dutcher. Proc. nat. acad. science Washington 1920, **6**, 10; BPh 1920, **3**, 203; C 1920, **91**, III, 101.
995. H. C. Sherman. Proc. nat. acad. science Washington 1920, **6**, 38; BPh 1920, **3**, 210.
996. O. Olsen. Zentralbl. Bakteriol. 1920, **85**, 12.
997. F. M. R. Walshe. Med. science abs. rev. 1920, **2**, 41.
998. C. Voegtlin, M. H. Neill und A. Hunter. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **116**, 7.
999. R. C. Lewis. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **116**, 37.
1000. C. Voegtlin und R. H. Harris. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **116**, 73.
1001. A. F. Hess. Scurvy, Past and Present. J. B. Lippincott, Philadelphia 1920.
1002. — Internat. journ. publ. health. 1920, **1**, 302.

1003. Dehio. Vierteljahresschr. ger. Med. u. öff. San.-Wesen 1920, **60**, 27; BPh 1920, **4**, 228.
1004. A. Tschirsch. Schweiz. med. Wschr. 1920, **50**, 21; BPh 1920, **1**, 269.
1005. M. Frank. Jahrb. Kinderheilk. 1920, **91**, 21; BPh 1920, **1**, 271.
1006. E. Freise. Jahrb. Kinderheilk. 1920, **91**, 79; BPh 1920, **3**, 45.
1007. S. R. Roberts. Journ. amer. med. assoc. 1920, **75**, 21; BPh 1920, **3**, 206.
1008. M. A. Brown. Journ. amer. med. assoc. 1920, **75**, 27; BPh 1920, **3**, 202.
1009. W. Salle und M. Rosenberg. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1920, **19**, 31; BPh 1921, **5**, 222.
1010. E. V. McCollum, Lintz, Vermilye, Legget und Boas. Bull. John Hopkins hosp. 1920, **31**, 1; BPh 1920, **1**, 271.
1011. Mason. Bull. John Hopkins hosp. 1920, **31**, 66; BPh 1920, **2**, 529.
1012. A. R. Leggate. Edinburgh med. journ. 1920, **24**, 32; BPh 1920, **1**, 45.
1013. E. Schlesinger. Zschr. Schulgesundheitspflege 1920, **33**, 37; BPh 1920, **2**, 530.
1014. O. Bossert. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 35; BPh 1920, **1**, 457.
1015. H. C. Sherman, F. L. McLeod und M. M. Kramer. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 41.
1016. A. F. Hess und L. J. Unger. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 49.
1017. W. H. Eddy und H. C. Stevenson. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 52.
1018. R. McCarrison. Ind. journ. med. res. 1920, **7**, 633.
1019. M. S. Rose. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 66; BPh 1921, **6**, 58.
1020. A. Viswalingam. Journ. trop. med. hyg. 1920, **23**, 46.
1021. C. A. Stewart. Amer. journ. physiol. 1920, **48**, 67; BZ 1920, **22**, 222.
1022. C. Ciaccio. Ann. clin. med. 1920, **10**, 60; BPh 1920, **3**, 438; C 1921, **92**, I, 109.
1023. G. Mouriquand und P. Michel. Soc. biol. 1920, **83**, 62; BPh 1920, **1**, 369.
1024. Discussion on acidosis in disease. Brit. med. journ. 1920, I. 69; BPh 1920, **4**, 234.
1025. W. H. Willcox. Brit. med. journ. 1920, I. 73; BPh 1920, **1**, 191; C 1920, **91**, I, 782.
1026. E. V. McCollum und N. Simmonds. Amer. journ. physiol. 1920, **46**, 275; BZ 1920, **22**, 408.
1027. H. Steenbock, P. W. Boutwell, E. G. Gross und N. T. Sell. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 81; BPh 1920, **1**, 119; C 1920, **91**, III, 722.
1028. E. M. Pierson und R. A. Dutcher. Science 1920, **51**, 70.
1029. L. E. Guerrero und I. Concepcion. Philipp. journ. of science 1920, **17**, 99.
1030. R. McCarrison. Proc. royal soc. London 1920, **91**, B, 103; C 1920, **91**, I, 590.
1031. Beninde. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. 1920, **10**, 121; BPh 1920, **1**, 42.
1032. M. Rothstein. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 154; BPh 1920, **1**, 46.
1033. T. L. Hills. Journ. Michigan state med. soc. 1920, **19**, 169; BPh 1920, **2**, 39.
1034. F. G. Hopkins. Brit. med. journ. 1920, I. 147; C 1920, **91**, III, 421.
1035. A. F. Hess. Brit. med. journ. 1920, I, 154; C 1920, **91**, III, 422.
1036. W. H. Willcox. Brit. med. journ. 1920, I, 158; C 1920, **91**, III, 422.
1037. A. Bigland. Lancet 1920, **198**, 243; BPh 1920, **1**, 191.
1038. J. I. Enright. Lancet 1920, I, 314.
1039. A. Kraft. Illinois med. journ. 1920, **37**, 255; BPh 1920, **1**, 532.
1040. E. Abderhalden. Arch. ges. Physiol. 1920, **178**, 260; BPh 1920, **1**, 44; C 1920, **91**, I, 580.
1041. Klotz. Zschr. Kinderheilk. 1920, **26**, 150; BPh 1920, **4**, 377.
1042. H. Vogt. Jahrb. Kinderheilk. 1920, **91**, 278; BPh 1920, **2**, 33.
1043. J. J. Willaman. Journ. amer. chem. soc. 1920, **42**, 549; BPh 1920, **1**, 444.
1044. M. Labbé. Paris méd. 1920, S. 354; BPh 1920, **3**, 448.

1045. H. Aron. Monatsschr. Kinderheilk. 1920, **15**, 561; C 1920, **91**, I, 782.
1046. F. Figueira. Riv. clin. pediatr. 1920, **18**, 65; BPh 1920, **3**, 50.
1047. R. Lecoq. Bull. sciences pharm. 1920, **27**, 82; C 1920, **91**, I, 783.
1048. P. Novaro. Pathologica 1920, **12**, 87; BPh 1920, **3**, 202.
1049. M. H. Givens und H. B. McClugage. Science 1920, **51**, 273.
1050. A. B. Macallum. Transact. Royal Canada inst. 1920, **12**, 175.
1051. W. H. Eddy. Journ. biol. chem. 1920, **41**, XXXIV.
1052. H. C. Sherman. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 97; BPh 1920, **1**, 185.
1053. H. Steenbock, E. G. Gross und M. T. Sell. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 149; BPh 1920, **3**, 203; C 1920, **91**, III, 722.
1054. — P. W. Boutwell, M. T. Sell und E. G. Gross. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 163; BPh 1920, **3**, 204; C 1920, **91**, III, 722.
1055. Discussion on the present position of vitamines in clinical medicine. Brit. med. journ. 1920, I, 47; BPh 1920, **4**, 64.
1056. R. McCarrison. Brit. med. journ. 1920, I, 249; PBh 1920, **1**, 192; C 1920, **91**, I, 580.
1057. H. Chick. Wien. med. Wschr. 1920, **70**, 441; BPh 1920, **1**, 268; C 1920, **91**, I, 581.
1058. P. B. Hawk, H. R. Fishback und O. Bergeim. Amer. journ. physiol. 1920, **48**, 211; BZ 1920, **22**, 289; C 1920, **91**, I, 285.
1059. C. M. Jackson und C. A. Stewart. Journ. exper. zool. 1920, **30**, 97; BPh 1920, **1**, 187.
1060. H. E. Dubin und M. J. Lewi. Amer. journ. med. science 1920, **157**, 264; BPh 1920, **1**, 118.
1061. W. H. Jansen. D. Arch. klin. Med. 1920, **131**, 144, 300; BPh 1920, **1**, 190.
1062. S. Harris. New Orleans med. surg. journ. 1920, **72**, 452; BPh 1920, **1**, 190.
1063. P. Portier und L. Randoin. C. r. 1920, **170**, 478; BPh 1920, **1**, 117; C 1920, **91**, I, 897.
1064. C. Maase und H. Zondek. Das Hungerödem. G. Thieme, Leipzig 1920.
1065. L. Dreifus. Soc. biol. 1920, **83**, 136; BPh 1920, **4**, 154.
1066. F. G. Hopkins, Boyd, W. H. Willcox, M. Wallis, Roaf, Hume und M. Delf. Proc. Royal soc. med. 1920, **13**, 1; BPh 1920, **2**, 225.
1067. H. H. Hepburn. Brit. med. journ. 1920, I, 466; BPh 1920, **2**, 226.
1068. J. Goldberger und G. A. Wheeler. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **120**, 7.
1069. M. X. Sullivan. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **120**, 26.
1070. — u. K. K. Jones. U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **120**, 117.
1071. — U. S. publ. health serv., hyg. lab. bull. 1920, **120**, 141.
1072. J. A. Kittelson. Anat. rec. 1920, **17**, 281.
1073. M. Davis u. A. Journ. home econom. 1920, **12**, 209.
1074. A. D. Emmet. Science 1920, **52**, 157.
1075. R. Lecoq. Bull. scienc. pharmacol. 1920, **27**, 139; C 1920, **91**, III, 420.
1076. — Bull scienc. pharmacol. 1920, **27**, 255; BPh 1920, **4**, 377; C 1920, **91**, III, 206.
1077. F. Clair. Bull. soc. pathol. exot. 1920, **13**, 191; BPh 1920, **2**, 305.
1078. H. Blencke. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. 1920, **11**, 253; BPh 1921, **5**, 48.
1079. Liebers. Psychiatr.-neurol. Wschr. 1920, **22**, 17, 67; BPh 1920, **2**, 303.
1080. E. Müller und M. Brandt. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 302; PBh 1920, **3**, 47.
1081. F. Maignon. Soc. biol. 1920, **83**, 272; C 1920, **91**, I, 783.
1082. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 275; BPh 1920, **1**, 452.
1083. M. S. Rose. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 349; BPh 1920, **2**, 105.
1084. G. Linossier. Soc. biol. 1920, **83**, 346; BPh 1920, **1**, 454; C 1920, **91**, I, 844.

1085. Kruse und Hintze. Münchn. med. Wschr. 1920, **67**, 445; BPh 1920, **1**, 525.
1086. E. A. Kohman. Amer. journ. physiol. 1920, **51**, 378; BPh 1920, **2**, 29; C 1920, **91**, III, 391.
1087. H. Chick und E. J. Dalyell. Zschr. Kinderheilk. 1920, **26**, 257; BPh 1921, **5**, 222.
1088. A. Scheunert. Zschr. Infekt.-Krkh., parasit. Krkh. u. Hyg. d. Haustiere 1920, **21**, 105; C 1921, **92**, I, 87.
1089. H. Sekine. Journ. Tokyo chem. soc. 1920, **41**, 426.
1090. — Journ. Tokyo chem. soc. 1920. **41**, 439.
1091. E. B. Hart, H. Steenbock und C. A. Hoppert. Science 1920, **52**, 318.
1092. C. Funk und H. E. Dubin. Science 1920, **52**, 447.
1093. R. A. Dutcher, C. Kennedy und C. H. Eckles. Science 1920, **52**, 588.
1094. C. O. Johns und A. J. Finks. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 379; BPh 1920, **1**, 451; C 1920, **91**, III, 205.
1095. — — und M. S. Paul. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 391; BPh 1920, **1**, 452; C 1920, **91**, III, 205.
1096. E. Nassau. Zschr. Kinderheilk. 1920, **26**, 270; BPh 1921, **5**, 221.
1097. H. Chick. Wien. med. Wschr. 1920, **70**, 411; BPh 1920, **1**, 268.
1098. T. B. Osborne, L. B. Mendel und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 451; BPh 1920, **1**, 454; C 1920, **91**, III, 674.
1099. A. Chace und V. C. Myers. Journ. amer. med. assoc. 1920, **74**, 641; BPh 1920, **2**, 322; C 1920, **91**, III, 571.
1100. B. H. Shaw. Brit. med. journ. 1920, I, 695; BPh 1920, **2**, 329.
1101. J. Goldberger, A. C. Wheeler und E. Sydenstricker. Publ. health repts 1920, **35**, 648; BPh 1920, **4**, 502; C 1921, **92**, I, 333.
1102. E. Bravetta. Arch. gen. neurol. psichiatr. 1920, **1**, 95; BPh 1920, **3**, 206.
1103. P. Portier. C. r. 1920, **170**, 755; BPh 1920, **2**, 29.
1104. S. E. Sweitzer und H. E. Michelson. Arch. dermatol. syphilol. 1920, **2**, 61; BPh 1920, **3**, 212.
1105. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. journ. 1920, **14**, 131; C 1920, **91**, III, 101.
1106. A. Desgrez und H. Bierry. C. r. 1920, **170**, 1209; BPh 1920, **2**, 403; C 1920, **91**, III, 934.
1107. P. Portier. C. r. 1920, **170**, 1339; BPh 1920, **3**, 443.
1108. H. Chick und E. M. Hume. Biochem. journ. 1920, **14**, 135; BPh 1920, **2**, 109; C 1920, **91**, III, 101.
1109. A. Harden und R. Robison. Biochem. journ. 1920, **14**, 171; BPh 1920, **2**, 107; C 1920, **91**, III, 101.
1110. P. Novaro. Pathologica 1920, **12**, 133; BPh 1920, **3**, 48.
1111. C. Porcher. C. r. 1920, **170**, 1461; BPh 1920, **3**, 202.
1112. H. Aron. Biochem. Zschr. 1920, **103**, 172; BPh 1920, **1**, 526; C 1920, **91**, III, 101.
1113. F. Hofmeister. Biochem. Zschr. 1920, **103**, 218; BPh 1920, **2**, 370.
1114. U. Franchetti. Riv. clin. pediatr. 1920, **18**, 193; BPh 1920, **3**, 205.
1115. E. M. Delf. Biochem. journ. 1920, **14**, 211; BPh 1920, **2**, 108; C 1920, **91**, III, 101.
1116. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. journ. 1920, **14**, 263; BPh 1920, **2**, 106.
1117. E. L. Holt. Arch. pediatr. 1920, **37**, 429; BPh 1920, **4**, 227.
1118. J. D. Comrie. Edinburgh med. journ. 1920, **24**, 207; BPh 1920, **3**, 51.
1119. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. amer. med. assoc. 1920, **74**, 217; BPh 1920, **2**, 535.
1120. M. Hindhede. Journ. amer. med. assoc. 1920, **74**, 381.
1121. W. Cramer. Brit. journ. exper. pathol. 1920, **1**, 184.

1122. C. Voegtlin, M. X. Sullivan und C. N. Myers. U. S. publ. health repts 1920, **31**, 935, 2205.
1123. M. Hindhede. Skand. Arch. Physiol. 1920, **39**, 78.
1124. E. M. Delf. Scient. Progress (London) 1920, **15**, 601.
1125. — South African journ. science 1920, **17**, 121.
1126. P. Novaro. Pathologica 1920, **12**, 183; BPh 1920, **4**, 66; C 1920, **92**, I, 183.
1127. A. Lumière. C. r. 1920, **171**, 271; BPh 1920, **4**, 377; C 1921, **92**, I, 102.
1128. F. Maignon. Ann. méd. 1920, **7**, 280; BPh 1920, **3**, 434.
1129. J. F. McClendon. Amer. journ. med. science 1920, **159**, 477; BPh 1920, **2**, 531.
1130. A. Reiche. Med. Klinik 1920, **16**, 646; BPh 1920, **2**, 530.
1131. T. B. Osborne, L. B. Mendel und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1920, **41**, 515; BPh 1920, **2**, 304; C 1920, **91**, III, 206.
1132. — — — Journ. biol. chem. 1920, **41**, 549; PBh 1920, **2**, 401; C 1920, **91**, III, 674.
1133. V. Nelson und A. R. Lamb. Amer. journ. physiol. 1920, **51**, 530; BPh 1920, **3**, 204; C 1920, **91**, III, 420.
1134. L. Bory. Progr. méd. 1920, **47**, 461; BPh 1921, **5**, 374.
1135. E. Mellanby. Lancet 1920, **198**, 856; BPh 1920, **1**, 363.
1136. O. Rosenheim und J. C. Drummond. Lancet 1920, **198**, 862; BPh 1920, **1**, 366; C 1920, **91**, III, 206.
1137. A. D. Bigland. Lancet 1920, **198**, 947; BPh 1920, **2**, 404.
1138. C. G. Kerley und L. Berman. Journ. amer. med. assoc. 1920, **74**, 1226; BPh 1920, **2**, 307.
1139. B. M. van Driel. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1920, **64**, 1350; BPh 1920, **1**, 526.
1140. W. Fahrion. Chem. Umsch. a. d. Geb. d. Fette etc. 1920, **27**, 97; C 1920, **91**, III, 392.
1141. T. B. Robertson und L. A. Ray. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 71; BPh 1920, **2**, 402; C 1920, **91**, III, 204.
1142. H. Steenbock, P. W. Boutwell, M. T. Sell und E. G. Gross. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 131; BPh 1920, **2**, 533; C 1920, **91**, III, 722.
1143. E. B. Hart, H. Steenbock und F. Letcher. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 167; BPh 1920, **3**, 209; C 1920, **91**, III, 205.
1144. C. N. Myers und C. Voegtlin. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 199; BPh 1920, **2**, 533; C 1920, **91**, III, 256.
1145. R. J. Williams. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 259; BPh 1920, **3**, 48.
1146. A. L. Daniels und R. Loughlin. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 359; BPh 1920, **3**, 436; C 1920, **91**, III, 749.
1147. T. B. Osborne, L. B. Mendel und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 465; BPh 1920, **3**, 437; C 1920, **91**, III, 750.
1148. M. H. Givens und H. B. McClugage. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 491; BPh 1920, **3**, 437; C 1920, **91**, III, 749.
1149. F. A. Mockeridge. Biochem. journ. 1920, **14**, 432.
1150. S. S. Zilva. Biochem. journ. 1920, **14**, 494; BPh 1920, **3**, 442; C 1920, **91**, III, 560.
1151. S. S. Zilva und G. E. Still. Lancet 1920, I, 1008.
1152. A. F. Hess und L. J. Unger. Amer. journ. dis. childr. 1920, **19**, 331.
1153. A. H. Byfield, A. L. Daniels und R. Loughlin. Amer. journ. dis. childr. 1920, **19**, 349; BPh 1920, **3**, 205; C 1921, **92**, I, 43.
1154. H. Schwartz. Amer. journ. dis. childr. 1920, **19**, 384.
1155. E. Marchoux. Bull. soc. pathol. exot. 1920, **13**, 196; BPh 1920, **2**, 536.
1156. A. Florence. Schweiz. Rundsch. Med. 1920, **20**, 417; BPh 1920, **3**, 211.

1157. J. Goldberger und G. A. Wheeler. Arch. intern. med. 1920, **25**, 451; BPh 1920, **3**, 206.
1158. F. Galmozzi. Gazz. osped. clin. 1920, **41**, 460; BPh 1920, **3**, 205.
1159. R. H. A. Plimmer. Biochem. journ. 1920, **14**, 570; BPh 1920, **6**, 62; C 1921, **92**, I, 43.
1160. K. Huldschinsky. Zschr. orthop. Chir. 1920, **89**, 426.
1161. H. S. Reed. Journ. gen. physiol. 1920, **2**, 545.
1162. Zambrzycki. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 492; BPh 1920, **2**, 536; C 1920, **91**, III, 155.
1163. A. Magnus-Levy. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 594; BPh 1920, **2**, 537.
1164. E. Zunz. Scalpel 1920, **73**, 497; BPh 1921, **5**, 46.
1165. H. Schlesinger. Zschr. ges. Neurol. Psychiatr. 1920, **59**, 1; BPh 1921, **5**, 371.
1166. D. M. Adkins. Biochem. journ. 1920, **14**, 637; C 1921, **92**, I, 43.
1167. J. C. Drummond. Biochem. journ. 1920, **14**, 660; BPh 1921, **5**, 372; C 1921, **92**, I, 42.
1168. — und K. H. Coward. Biochem. journ. 1920, **14**, 661; BPh 1921, **5**, 223; C 1921, **92**, I, 42.
1169. K. H. Coward und J. C. Drummond. Biochem. journ. 1920, **14**, 665; BPh 1921, **5**, 223; C 1921, **92**, I, 42.
1170. J. C. Drummond und K. H. Coward. Biochem. journ. 1920, **14**, 668; BPh 1921, **5**, 223; C 1921, **92**, I, 42.
1171. — Journ. of physiol. 1920, **54**, No. 4, XXX; BPh 1921, **6**, 216.
1172. S. S. Zilva. Biochem. journ. 1920, **14**, 740.
1173. K. Simpson. Brit. med. journ. 1920, II, 735; C 1920, **91**, III, 259.
1174. G. Guillain. Bull. mém. soc. méd. hosp. Paris 1920, **36**, 808; BPh 1920, **3**, 448.
1175. M. Labbé. Bull. mém. soc. méd. hosp. Paris 1920, **36**, 810; BPh 1920, **3**, 448.
1176. J. I. Enright. Lancet 1920, **198**, 998; BPh 1920, **2**, 109.
1177. P. W. Basset-Smith. Lancet 1920, **198**, 1102; BPh 1920, **2**, 305.
1178. J. Goldberger, G. A. Wheeler und E. Sydenstricker. U. S. publ. health repts 1920, **35**, 1650.
1179. — — — U. S. publ. health repts 1920, **35**, 1701.
1180. — — — U. S. publ. health repts 1920, **35**, 2673.
1181. D. J. Hulshoff-Pol. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1920, **64**, 1625; BPh 1920, **3**, 203.
1182. B. H. Shaw. Journ. ment. scienc. 1920, **66**, 244; BPh 1920, **3**, 447.
1183. H. B. Lewis, E. H. Cox und G. E. Simpson. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 289; BPh 1920, **3**, 210; C 1920, **91**, III, 289.
1184. R. A. Dutcher, E. M. Pierson und A. Biester. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 301; BPh 1920, **3**, 50; C 1920, **91**, III, 673.
1185. H. Putzig. Therap. Halbmonatsh. 1950, **34**, 234.
1186. G. Gaertner. Therap. Halbmonatschr. 1920, **34**, 321; BPh 1920, **3**, 48; C 1921, **92**, I, 42.
1187. F. D. Boyd. Edinburgh med. journ. 1920, **24**, 366; BPh 1920, **3**, 440.
1188. E. B. Forbes, J. O. Halverson und J. A. Schulz. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 459; BPh 1920, **3**, 444.
1189. C. O. Johns und A. J. Finks. Journ. biol. chem. 1920, **42**, 569; BPh 1920, **4**, 230; C 1920, **91**, III, 721.
1190. W. T. Porter. Amer. journ. physiol. 1920, **52**, 121.
1191. A. Schamelhout. Journ. pharm. Belge 1920, **2**, 517; C 1920, **91**, III, 935.
1192. H. E. Roaf. Journ. Royal army med. corps 1920, **34**, 534; BPh 1920, **3**, 441.

1193. S. Simpson. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 87; BPh 1920, **5**, 400; C 1921, **92**, I, 586.
1194. Die Wichtigkeit der akzessorischen Nährstoffe. Münchn. med. Wschr. 1920, **67**, 727; BPh 1920, **3**, 49.
1195. R. McCarrison. Brit. med. journ. 1920, I, 822; C 1920, **91**, III, 392.
1196. H. de Waele. Soc. biol. 1920, **83**, 804; BPh 1920, **2**, 394.
1197. H. Bierry, P. Portier und L. Randoin-Fandard. Soc. biol. 1920, **83**, 845; BPh 1920, **4**, 232; C 1920, **91**, III, 934.
1198. F. Maignon. Soc. biol. 1920, **83**, 862; BPh 1920, **3**, 52; C 1920, **91**, 358.
1199. G. Mouriquand und P. Michel. Soc. biol. 1920, **83**, 865; BPh 1920, **3**, 51; C 1920, **91**, III, 935.
1200. H. B. Lewis und L. E. Root. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 79; BPh 1920, **4**, 500; C 1920, **91**, III, 749.
1201. H. K. Faber. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 113; BPh 1921, **6**, 61; C 1920, **91**, III, 751.
1202. A. D. Emmet und G. O. Luros. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 265; BPh 1920, **4**, 378; C 1920, **91**, III, 750.
1203. — und M. Stockholm. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 287; BPh 1920, **4**, 378; C 1920, **91**, III, 750.
1204. W. H. Eddy und H. C. Stevenson. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 295; BPh 1920, **4**, 379; C 1920, **91**, III, 750.
1205. — — Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 122; BPh 1921, **5**, 496.
1206. M. X. Sullivan und R. E. Stanton. Arch. intern. med. 1920, **26**, 41; BPh 1920, **4**, 64.
1207. P. R. Howe. Dental cosmos 1920, **62**, 586.
1208. — Dental cosmos 1920, **62**, 921.
1209. — Journ. home econom. 1920, **12**, 482.
1210. J. H. Larson. Arch. pediatr. 1920, **37**, 610.
1211. A. Lumière. Paris médicale 1920, **19**, 474.
1212. L. von Meysenbug. Amer. journ. dis. childr. 1920, **20**, 206; BPh 1921, **5**, 49.
1213. H. Aron. Jahrb. Kinderheilk. 1920, **92**, 82; BPh 1920, **4**, 226.
1214. M. Bucco. Gazz. intern. med. chirurg. ig. 1920, **26**, 73, 85, 97, 113, 123, 133; BPh 1920, **4**, 60.
1215. R. McCarrison. Proc. royal soc. London 1920, **91**, B, 103; BPh 1920, **4**, 63.
1216. R. Uhlmann. Therap. d. Gegenwart 1920, **61**, 132; BPh 1920, **4**, 234.
1217. M. Bürger. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 1920, **18**, 189; BPh 1920, **4**, 62.
1218. E. Terrien. Arch. méd. des enfants 1920, **23**, 404; BPh 1920, **4**, 62.
1219. A. Lumière. Bull. acad. méd. 1920, (3), **83**, 96.
1220. — Bull. acad. méd. 1920 (3), **83**, 274.
1221. — Bull. acad. méd. 1920 (3), **83**, 310.
1222. A. F. Hess. New York state journ. med. 1920, **20**, 209; BPh 1920, **4**, 67.
1223. L. B. Mendel. New York state journ. med. 1920, **20**, 212; BPh 1920, **4**, 68.
1224. T. B. Osborne. New York state journ. med. 1920, **20**, 217; BPh 1920, **4**, 68.
1225. M. B. Maver. Journ. amer. med. assoc. 1920, **74**, 934; BPh 1920, **2**, 536.
1226. E. F. Robb. Science 1920, **52**, 510.
1227. A. Leblanc. Bull. méd. 1920, **34**, 491; BPh 1920, **2**, 536.
1228. P. Ameulle. Bull. méd. 1920, **34**, 495; BPh 1920, **2**, 536.
1229. F. M. Bachmann. Zschr. ges. Brauwes. 1920, **43**, 222; BPh 1921, **5**, 222.
1230. H. Boruttau. Zschr. physikal.-diätet. Therap. 1920, **24**, 275; BPh 1920, **4**, 59.

1231. C. A. Sprawson. Quart. journ. med. 1920, **13**, 337; BPh 1920, **4**, 231.
1232. R. Isenschmid. Schweiz. med. Wschr. 1920, **50**, 381; BPh 1920, **2**, 535; C 1920, **91**, III, 751.
1233. E. B. Hart, H. Steenbock und N. R. Ellis. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 383; BPh 1920, **3**, 442; C 1920, **91**, III, 750.
1234. C. Voegtlin. U. S. publ. health repts 1920, **35**, 1435.
1235. R. C. Owen. Amer. journ. pharm. 1920, **92**, 467; BPh 1920, **4**, 69; C 1920, **91**, III, 850.
1236. W. M. Bayliss. Brit. med. journ. 1920, II, S. 72; C 1920, **91**, III, **426**.
1237. H. Chick. Brit. med. journ. 1920, II, S. 151; C 1920, **91**, III, 421.
1238. E. J. Dalyell. Brit. med. journ. 1920, II, S. 152; C 1920, **91**, III, 421.
1239. R. McCarrison. Brit. med. journ. 1920, II, S. 154; C 1920, **91**, 522.
1240. — Brit. med. journ. 1920, II, S. 236; C 1920, **91**, III, 522.
1241. K. B. Rich. Journ. amer. med. assoc. 1920, **75**, 226; BPh 1920, **4**, 59.
1242. C. W. Hooper, F. S. Robscheit und G. H. Whipple. Amer. journ. physiol. 1920, **53**, 151, 167; C 1921, **92**, I, 57.
1243. M. Stephenson und A. B. Clark. Biochem. Journ. 1920, **14**, 502; BPh 1920, **3**, 439; C 1920, **91**, III, 560.
1244. W. Dufougeré. Bull. soc. pathol. exot. 1920, **13**, 603; BPh 1920, **4**, 381.
1245. E. P. Häußler. Naturwiss. Wschr. 1920, **19**, 593; BPh 1921, **5**, 372.
1246. M. Samelson. Naturwissenschaften 1920, **8**, 611; BPh 1920, **4**, 61.
1247. L. Blum. Presse méd. 1920, **28**, 685; BPh 1921, **5**, 47.
1248. H. Aron und S. Samelson. D. med. Wschr. 1920, **46**, 772; BPh 1920, **3**, 49; C 1920, **91**, III, 494.
1249. P. W. Basset-Smith. Lancet 1920, **199**, 997; BPh 1921, **6**, 61.
1250. C. Bidault und G. Couturier. Soc. biol. 1920, **83**, 1022; BPh 1920, **3**, 46; C 1920, **91**, III, 646.
1251. W. Cramer. Amer. journ. physiol. 1920, **54**, II; BPh 1920, **4**, 501.
1252. E. C. Seaman. Amer. journ. physiol. 1920, **53**, 101.
1253. — Proc. physiol. soc. 1920, **15**, 5; BPh 1920, **4**, 501.
1254. E. Abderhalden und E. Gellhorn. Arch. ges. Physiol. 1920, **182**, 28; C 1920, **91**, III, 567.
1255. — Arch. ges. Physiol. 1920, **182**, 133; BPh 1920, **4**, 233; C 1920, **91**, III, 561.
1256. A. Behre. Zschr. Unters. Nahrgs.- u. Genußm. 1920, **40**, 202; BPh 1921, **5**, 470.
1257. J. Stern. Zschr. Unters. Nahrgs.- u. Genußm. 1920, **40**, 204; BPh 1921, **5**, 469.
1258. J. A. Nixon. Bristol med.-chir. journ. 1920, **37**, 137; BPh 1921, **5**, 222.
1259. J. Aulde. Med. rec. 1920, **98**, 9; BPh 1920, **4**, 374.
1260. E. B. Hart, J. G. Halpin, H. Steenbock und O. N. Johnson. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 421; BPh 1921, **5**, 48; C 1921, **92**, I, 42.
1261. A. G. Stevenson. Journ. Royal army med. corps 1920, **35**, 218.
1262. H. Fuhner. Therap. Monatsh. 1920, **34**, 437; C 1920, **91**, III, 566.
1263. B. Sure. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 443; BPh 1921, **5**, 44; C 1921, **92**, I, 41.
1264. — Journ. biol. chem. 1920, **43**, 457; BPh 1921, **5**, 45; C 1921, **92**, I, 41.
1265. C. A. Cary. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 477; C 1921, **92**, I, 44.
1266. F. A. Cajori. Journ. biol. chem. 1920, **43**, 583; BPh 1921, **5**, 490; C 1921, **92**, I, 42.
1267. H Aron. Berl. klin. Wschr. 1920, **57**, 773; BPh 1920, **4**, 60; C 1920, **91**, III, 722.
1268. E. Müller. Med. Klinik 1920, **16**, 1025; BPh 1921, **5**, 46.
1269. H. Abels. Wien. klin. Wschr. 1920, **33**, 899.

1270. F. Verzár und J. Bögel. Biochem. Zschr. 1920, **108**, 185; BPh 1920, **4**, 46; C 1920, **91**, III, 774.
1271. F. Breest. Biochem. Zschr. 1920, **108**, 309; BPh 1920, **4**, 372.
1272. J. F. McClendon. Proc. nat. acad. science 1920, **6**, 690.
1273. E. Abderhalden und O. Schiffmann. Arch. ges. Physiol. 1920, **183**, 197; C 1920, **91**, III, 855.
1274. B. Neppi. Giorn. chim. ind. appl. 1920, **2**, 573; C 1921, **92**, I, 334.
1275. B. B. Beeson. Arch. dermatol. syphilol. 1920, **2**, 337; BPh 1920, **4**, 574.
1276. E. V. McCollum. Journ. Franklin inst. 1920, **189**, 421; BPh 1921, **5**, 220.
1277. H. Eppinger und E. V. Ullmann. Wien. Arch. inn. Med. 1920, **1**, 639; BPh 1921, **5**, 225; C 1921, **92**, I, 503.
1278. H. Chick und E. J. Dalyell. Brit. med. journ. 1920, II, S. 546; C 1920, **91**, III, 850.
1279. P. J. de Kock und C. Bonne. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1920, **64**, II, 965; BPh 1920, **5**, 49.
1280. T. B. Osborne, L. B. Mendel und A. J. Wakeman. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 1; BPh 1921, **5**, 492; C 1921, **92**, I, 102.
1281. E. Freudenberg und P. György. Münchn. med. Wschr. 1920, **67**, 1061; BPh 1920, **4**, 381; C 1920, **91**, III, 749.
1282. H. Block. Münchn. med. Wschr. 1920, **67**, 1062; BPh 1920, **4**, 376.
1283. P. di Mattei. Policlinico 1920, **27**, 1011; BPh 1921, **5**, 372.
1284. G. de Paula Souza und E. V. McCollum. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 113; BPh 1921, **5**, 373; C 1921, **92**, I, 58.
1285. H. A. Mattill und R. E. Conklin. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 137; BPh 1920, **5**, 491; C 1921, **92**, I, 101.
1286. E. W. Miller. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 159; BPh 1921, **5**, 372; C 1921, **92**, I, 102.
1287. B. K. Whipple. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 175; BPh 1921, **5**, 373; C 1921, **92**, I, 102.
1288. E. B. Hart, G. C. Humphrey und S. Lepkowsky. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 189; BPh 1921, **5**, 491; C 1921, **92**, I, 102.
1289. H. K. Faber. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **17**, 140; BPh 1921, **5**, 374; C 1921, **92**, I, 542.
1290. S. Goldflam. Wien. med. Wschr. 1920, **70**, 2011; BPh 1921, **5**, 496.
1291. O. H. Plant. Journ. pharm. exper. therap. 1920, **16**, 311; C 1921, **92**, I, 189.
1292. I. G. Macy und L. B. Mendel. Journ. pharm. exper. therap. 1920, **16**, 345; BPh 1921, **6**, 218.
1293. W. G. Karr. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 255; BPh 1921, **6**, 220; C 1921, **92**, I, 226.
1294. — Journ. biol. chem. 1920, **44**, 277; BPh 1921, **6**, 221; C 1921, **92**, I, 226.
1295. A. L. Daniels und R. Loughlin. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 381; BPh 1921, **6**, 59; C 1921, **92**, I, 226.
1296. T. B. Robertson und L. A. Ray. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 439; C 1921, **92**, I, 228.
1297. C. Funk und H. E. Dubbin. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 487; C 1921, **92**, I, 286.
1298. F. K. Swoboda. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 531; BPh 1921, **6**, 217.
1299. H.T. Parsons. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 587; BPh 1921, **6**, 219; C 1921, **92**, I, 300.
1300. E. V. McCollum und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 603; BPh 1921, **6**, 62; C 1921, **92**, I, 301.
1301. H. Simonnet. Soc. biol. 1920, **83**, 1508; BPh 1921, **6**, 221; C 1921, **92**, I, 334.
1302. E. Abderhalden und L. Schmidt. Arch. ges. Physiol. 1920, **185**, 141; BPh 1921, **6**, 222.
1303. H. W. Wiltshire. Journ. royal army med. corps 1920, **35**, 469; BPh 1921, **6**, 223.

1304. A. Holst und T. Frölich. Journ. trop. med. hyg. 1920, **23**, 261; BPh 1921, **6**, 224.
1305. O. Weltmann. Wien. Arch. inn. Med. 1920, **2**, 121.
1306. A. Cramer und P. Schiff. Rev. méd. Suisse rom. 1920, **40**, 746; BPh 1921, **6**, 224.
1307. O. Fürth und E. Nobel. Biochem. Zschr. 1920, **109**, 103; C 1921, **92**, I, 62.
1308. S. Rosenbaum. Biochem. Zschr. 1920, **109**, 271; C 1921, **92**, I, 41.
1309. T. Sollmann, O. H. Schettler und N. C. Wetzel. Journ. pharm. exper. therap. 1920, **16**, 273; C 1921, **92**, I, 190.
1310. F. E. Peckham. Journ. amer. med. assoc. 1920, **75**, 1317; BPh 1921, **6**, 58.
1311. W. L. Brown. Brit. med. journ. 1920, II, 687; C 1921, **92**, I, 193.
1312. H. Graber. Biedermanns Zentralbl. 1920, **49**, 463; BPh 1921, **6**, 58.
1313. M. Stephenson. Biochem. journ. 1920, **14**, 715; C 1921, **92**, I, 744.
1314. F. G. Hopkins. Biochem. journ. 1920, **14**, 721; C 1921, **92**, I, 744.
1315. — Biochem. Journ. 1920, **14**, 725; C 1921, **92**, I, 744.
1316. E. Nobel. Wien. klin. Wschr. 1920, **33**, 1123; C 1921, **92**, I, 744.
1317. A. Scala. Ann. d'ig. 1920, **30**, 251; C 1921, **92**, I, 333.
1318. V. K. la Mer und H. L. Campbell. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **18**, 32.
1319. D. T. McDougal. Proc. soc. exper. biol. med. 1920, **18**, 85.
1320. G. M. Findlay. Journ. pathol. bacteriol. 1920, **23**, 490.
1321. E. L. Ferry. Journ. lab. clin. med. 1920, **5**, 735.
1322. L. Popielski. Wydz. lek. Lwow 1920, 67; BPh 1920, **4**, 532; C 1921, **92**, I, 337.
1323. S. Fränkel und E. Schwarz. Biochem. Zschr. 1920, **112**, 203; C 1921, **92**, I, 376.
1324. J. C. Drummond und K. H. Coward. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 734; C 1921, **92**, I, 459.
1325. S. S. Zilva. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 734; C 1921, **92**, I, 460.
1326. J. C. Drummond, J. Golding, S. S. Zilva und K. H. Coward. Journ. biol. chem. 1920, **44**, 742; C 1921, **92**, I, 460.
1327. A. D. Stammers. Brit. med. journ. 1920, II, 919; C 1921, **92**, I, 460.
1328. H. M. M. Mackay. Brit. med. journ. 1920, II, 929; C 1921, **92**, I, 460.
1329. W. D. Halliburton. Brit. med. journ. 1920, II, 951; C 1921, **92**, I, 460.
1330. R. A. Dutcher, C. E. Eckles, C. D. Dahle, S. W. Mead und O. G. Schaefer. Journ. biol. chem. 1920, **45**, 119; C 1921, **92**, I, 503.
1331. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1920, **45**, 145; BPh 1921, **6**, 218; C 1921, **92**, I, 503.
1332. A. F. Hess, L. J. Unger und G. C. Supple. Journ. biol. chem. 1920, **45**, 229; BPh 1921, **6**, 223; C 1921, **92**, I, 503.
1333. Liechti und Ritter. Landw. Jahrb. d. Schweiz 1921, 1.
1334. H. Settler und H. Nehring. Zschr. Tuberkulose 1921, **34**, 1.
1335. F. G. Hopkins. Lancet 1921, I, 1.
1336. G. A. Hartwell. Lancet 1921, I, 40.
1337. B. Sure und J. W. Read. Journ. agric. res. 1921, **22**, 5.
1338. W. Alwens. Therap. Halbmonatsh. 1921, **35**, 5; C 1921, **92**, I, 462.
1339. J. C. Drummond. Pig breeders' ann. 1921.
1340. C. H. Kellaway. Proc. Royal soc. London 1921, **92**, B, 6.
1341. M. Murata. Japan med. world 1921, **1**, 12.
1342. P. Fildes. Brit. journ. exper. pathol. 1921, **2**, 16.
1343. F. M. Tozer. Biochem. journ. 1921, **15**, 28.
1344. E. M. Hume. Biochem. journ. 1921, **15**, 30.
1345. G. Mouriquand und P. Michel. Soc. biol. 1921, **84**, 41; C 1921, **92**, I, 542.

1346. C. Mouriquand und P. Michel. Soc. biol. 1921, **84**, 41; C 1921, **92**, I, 545.
1347. A. Morel, G. Mouriquand und M. Miguet. Soc. biol. 1921, **84**, 46; C 1921, **92**, I, 541.
1348. W. J. Rutherford. Brit. journ. ophthalmol. 1921, **5**, 60.
1349. D. N. Paton und A. Watson. Journ. exper. pathol. 1921, **2**, 75.
1350. A. H. Wells. Philipp. journ. of science 1921, **19**, 67.
1351. A. Seidell. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 72.
1352. R. R. Renshaw. Amer. naturalist 1921, **55**, 73.
1353. S. V. Telfer. Journ. of physiol. 1921, **54**, CV.
1354. A. Harden. Journ. soc. chem. ind. 1921, **40**, R. 79.
1355. J. C. Drummond. Journ. soc. chem. ind. 1921. **40**, 81.
1356. N. Bezssonoff. C. r. 1921, **172**, 92; C 1921, **92**, I, 462.
1357. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 277.
1358. M. B. McDonald und E. V. McCollum. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 307; C 1921, **92** I, 741.
1359. E. V. McCollum, N. Simmonds, H. T. Parsons, P. G. Shipley und E. A. Park. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 333; C 1921, **92**, I, 743.
1360. P. G. Shipley, E. A. Park, E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 343; C 1921, **92**, I, 743.
1361. V. K. la Mer, H. L. Campbell und H. C. Sherman. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 122.
1362. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 136.
1363. M. H. Givens, H. B. McClugage und E. G. van Horne. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 140.
1364. A. F. Hess und L. J. Unger. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 143.
1365. G. R. Cowgill. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 148.
1366. K. Blunt und C. C. Wang. Journ. home econom. 1921, **13**, 97.
1367. C. E. Bloch. Journ. hyg. 1921, **19**, 283.
1368. A. Lumière. Ann. inst. Pasteur 1921, **35**, 102.
1369. H. C. Sherman, V. K. la Mer und H. L. Campbell. Proc. nat. acad. science 1921, **7**, 279.
1370. S. S. Zilva und M. Miura. Lancet 1921, I, 323.
1371. K. Schweizer. Mitteil. Lebensm.-Untersuch. Hyg. 1921, **11**, 193; C 1921, **92**, I, 579.
1372. E. J. Fulmer, V. E. Nelson und F. F. Sherwood. Journ. amer. chem. soc. 1921, **43**, 186; C 1921, **92**, I, 685.
1373. — — — Journ. amer. chem. soc. 1921, **43**, 191.
1374. G. C. Dunham. Milit. Surg. 1921, **48**, 223.
1375. P. Goy. C. r. 1921, **172**, 242.
1376. E. Abderhalden und W. Brammertz. Arch. ges. Physiol. 1921, **186**, 265; C 1921, **92**, I, 690.
1377. H. Euler und A. Pettersson. Zschr. physiol. Chem. 1921, **114**, 4.
1378. A. J. Davey. Biochem. journ. 1921, **15**, 83.
1379. G. M. Findlay. Biochem. journ. 1921, **15**, 104.
1380. H. Jephcott und A. L. Bacharach. Biochem. journ. 1921, **15**, 129.
1381. G. A. Hartwell. Biochem. journ. 1921, **15**, 140.
1382. T. B. Osborne und C. S. Leavenworth. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 423.
1383. M. X. Sullivan und P. R. Dawson. Journ. biol. chem. 1921, **45**, 473.

1384. U. Klünder. Chem.-Ztg. 1921, **45**, 225.
1385. E. Abderhalden. Arch. ges. Physiol. 1921, **187**, 80.
1386. H. Aron und R. Gralka. Chem.-Ztg. 1921, **45**, 245.
1387. G. M. Findlay. Journ. pathol. bacteriol. 1921, **24**, 175.
1388. M. H. Givens und H. B. McClugage. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 164.
1389. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 167.
1390. E. M. Hume. Biochem. journ. 1921, **15**, 163.
1391. W. H. Eddy. The vitamin manual. Williams and Wilkins Co, Baltimore 1921.
1392. J. F. McClendon, W. S. Bowers und J. P. Sedgwick. Journ. biol. chem. 1921, **46**, IX.
1393. M. H. Givens und I. G. Macy. Journ. biol. chem. 1921, **46**, IX.
1394. J. F. McClendon und S. M. Dick. Journ. biol. chem. 1921, **46**, XI.
1395. V. E. Nelson, E. I. Fulmer und R. Cessna. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 77.
1396. R. J. Williams. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 113.
1397. S. S. Zilva. Lancet 1921, I, 478.
1398. P. B. Hawk, C. A. Smith und O. Bergeim. Amer. journ. physiol. 1921, **55**, 339.
1399. C. O. Johns und A. J. Finks. Amer. journ, physiol. 1921, **55**, 455.
1400. A. F. Hess. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 693.
1401. D. B. Phemister, E. M. Miller und B. E. Bonar. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 850.
1402. T. B. Osborne und L. B. Mendel. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 905.
1403. I. M. Wason. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 908.
1404. P. B. Hawk, C. A. Smith und O. Bergeim. Amer. journ. physiol. 1921, **56**, 33.
1405. E. C. van Leersum. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1921. **65**, Nr. 16.
1406. H. C. Sherman und A. M. Pappenheimer. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 193.
1407. D. J. Davis. Journ. infect. dis. 1921, **29**, 171, 178, 187.
1408. J. W. McLeod und G. A. Wyon. Journ. pathol. bacteriol. 1921, **24**, 205.
1409. P. Erlacher. Wien. klin. Wschr. 1921, **34**, 241.
1410. J. A. Shorten und C. B. Roy. Biochem. journ. 1921, **15**, 274.
1411. W. Storm van Leeuwen und F. Verzár. Journ. pharmacol. exper. thérap. 1921, **18**, 293.
1412. E. B. Hart, H. Steenbock und N. R. Ellis. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 309.
1413. N. R. Ellis, H. Steenbock und E. B. Hart. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 367.
1414. H. C. Sherman, M. E. Rouse, B. Allen und E. Woods. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 503.
1415. M. Ide. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 521.
1416. M. B. McDonald und E. V. McCollum. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 525.
1417. L. S. Palmer, C. Kennedy und H. L. Kempster. Journ. biol. chem. 1921, **46**, 559.
1418. L. Findlay, D. N. Paton und J. S. Sharpe. Quaterl. journ. med. 1921, **14**, 352.
1419. G. V. Anrep und J. C. Drummond. Journ. of physiol. 1921, **54**, 349.
1420. A. M. Pappenheimer und J. Minor. Journ. med. res. 1921, **42**, 391.
1421. A. W. Williams und O. R. Povitzky. Journ. med. res. 1921, **42**, 405.
1422. E. V. Anderson, R. A. Dutcher, C. H. Eckles und J. W. Wilbur. Science 1921, **53**, 446.
1423. N. Bezssonoff. C. r. 1921, **173**, 466.
1424. H. Godlewski. Presse médicale 1921, **29**, 682.

1425. E. Abderhalden. Arch. ges. Physiol. 1921, **188**, 60.
1426. H. Steenbock, M. T. Sell und M. V. Buell. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 89.
1427. E. V. McCollum, N. Simmonds und H. T. Parsons. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 111.
1428. — — — Journ. biol. chem. 1921, **47**, 139.
1429. — — — Journ. biol. chem. 1921, **47**, 175.
1430. — — — Journ. biol. chem. 1921, **47**, 207.
1431. — — — Journ. biol. chem. 1921, **47**, 235.
1432. H. A. Mattill. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 242.
1433. E. Cooper. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 243.
1434. F. G. Hopkins. Biochem. journ. 1921, **15**, 286.
1435. E. Wertheimer und E. Wolf. Zschr. Kinderheilk. 1921, **28**, 295.
1436. E. Nobel. Zschr. Kinderheilk. 1921, **28**, 348.
1437. H. G. Wells. Eye troubles of Roumanian children. 1921.
1438. F. M. Tozer. Journ. pathol. bacteriol. 1921, **24**, 306.
1439. M. X. Sullivan, R. E. Stanton und P. R. Dawson. Arch. intern. med. 1921, **27**, 387.
1440. W. J. McNeal. Amer. journ. med. science 1921, **161**, 469.
1441. E. V. McCollum, N. Simmonds, P. G. Shipley und E. A. Park. Amer. journ. hyg. 1921, **1**, 492.
1442. P. G. Shipley, E. A. Park, E. V. McCollum und N. Simmonds. 1921, **1**, 512.
1443. A. Seidell. U. S. publ. health repts 1921, **36**, 665.
1444. T. Thjötta. Journ. exper. med. 1921, **33**, 763.
1445. W. F. Tanner und G. L. Echols. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 1337.
1446. The loss of antiscorbutic potency in foods. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 1577.
1447. P. G. Shipley, E. A. Park, E. V. McCollum und N. Simmonds. John Hopkins hosp. bull. 1921, **32**, 160.
1448. A. D. Emmet. Journ. amer. pharm. assoc. 1921, **10**, 176.
1449. A. M. Pappenheimer, G. F. McCann, T. F. Zucker und A. F. Hess. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 267.
1450. E. V. McCollum, N. Simmonds, P. G. Shipley und E. A. Park. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 275.
1451. P. G. Shipley, E. A. Park, E. V. McCollum und N. Simmonds, Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 277.
1452. T. M. Rivers. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 1744.
1453. Further facts about rickets. Journ. amer. med. assoc. 1921, **76**, 1844.
1454. W. H. Eddy, H. L. Heft, H. C. Stevenson und R. Johnson. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 249.
1455. H. Steenbock, M. T. Sell und P. W. Boutwell. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 303.
1456. A. F. Hess, G. F. McCann und A. M. Pappenheimer. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 395.
1457. J. F. McClendon. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 411.
1458. A. J. Finks und C. O. Johns. Amer. journ. physiol. 1921, **56**, 404.
1459. S. S. Zilva und M. Miura. Biochem. journ. 1921, **15**, 422.
1460. S. S. Zilva, J. Golding, J. C. Drummond und K. H. Coward. Biochem. journ. 1921, **15**, 427.
1461. A. Harden und S. S. Zilva. Biochem. journ. 1921, **15**, 438.

1462. H. C. Sherman. Physiol. rev. 1921, **1**, 598.
1463. W. Cramer, A. H. Drew, und J. C. Moltram. Lancet 1921, I, 963.
1464. H. C. Sherman, V. K. la Mer und H. L. Campbell. Journ. amer. chem. soc. 1921, **44**.
1465. R. A. Dutcher, H. M. Harshaw und J. S. Hall. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 483.
1466. E. V. McCollum, N. Simmonds, P. G. Shipley und E. A. Park. Journ. biol. chem. 1921, **47**, 507.
1467. W. H. Wilson. Journ. of hyg. 1921, **20**, 1.
1468. A. F. Hess und L. J. Unger. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 39.
1469. E. Reynolds und D. Macomber. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 169.
1470. G. R. Cowgill. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 290.
1471. A. F. Hess und L. J. Unger. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **18**, 298.
1472. M. Davis und J. Outhouse. Amer journ. dis. childr. 1921, **21**, 307.
1473. H. J. Gerstenberger. Amer. journ. dis. childr. 1921, **21**, 315.
1474. G. M. Findlay. Biochem. journ. 1921, **15**, 355.
1475. P. W. Basset-Smith. Trop. dis. bull. 1921, **18**, 307.
1476. H. Penau und H. Simonnet. Soc. biol. 1921, **85**, 198.
1477. G. M. Findlay. Journ. pathol. bacteriol. 1921, **24**, 446.
1478. S. Morgulis. Amer. journ. physiol. 1921, **57**, 125.
1479. R. A. Dutcher. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1102.
1480. A. D. Emmet. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1104.
1481. R. R. Williams. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1107.
1482. V. K. la Mer. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1108.
1483. C. Funk. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1110.
1484. A. Seidell. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**, 1111.
1485. A. F. Hess. Journ. ind. eng. chem. 1921, **13**. 1115.
1486. E. B. Hart, H. Steenbock und C. A. Hoppert. Journ. biol. chem. 1921, **18**, 33.
1487. H. A. Mattill. Science 1921, **54**, 176.
1488. T. M. Rivers und A. K. Poole. Bull. John Hopkins hosp. 1921, **32**, 202.
1489. P. W. Basset-Smith. Lancet 1921, II, 321.
1490. A. H. Macklin und L. D. A. Hussey. Lancet 1921, II, 322.
1491. Nutritional rehabilitation. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 289.
1492. G. M. Findlay. Journ. pathol. bacteriol. 1921, **24**, 454.
1493. Experimental rickets. Brit. med. journ. 1921, II, 454.
1494. V. Korenchevsky. Brit. med. journ. 1921, II, 547.
1495. A. D. Stammers. Biochem. journ. 1921, **15**, 489.
1496. F. O. Santos. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 2.
1497. A. F. Hess, L. J. Unger und A. M. Pappenheimer. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 8.
1498. C. Funk und H. E. Dubin. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 15.
1499. C. A. Smith, O. Bergeim und P. B. Hawk. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 22.
1500. A. F. Hess und P. Gutman. Proc. soc. exper. biol. chem. 1921, **19**, 31.
1501. Vitamin A and rickets. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 383.
1502. H. Euler und A. Petterson. Zschr. physiol. Chem. 1921, **115**, 155.
1503. H. Damianovich. Revist. assoc. med. Argentina 1921, **34**, 279.
1504. C. P. Matheu. Revist. assoc. med. Argentina 1921, **34**, 286.
1505. — und H. Daminanovich. Revist. assoc. med. Argentina 1921, **34**, 303; Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 1139, 1140.

1506. K. Schweizer. Bull. assoc. chim. sucr. dist. 1921, **38**, 304.
1507. E. Smith und G. Medes. Journ. biol. chem. 1921, **48**, 323.
1508. E. W. Miller. Journ. biol. chem. 1921, **48**, 329.
1509. H. K. Faber. Amer. journ. dis. childr. 1921, **21**, 401.
1510. G. R. Cowgill. Amer. journ. physiol. 1921, **57**, 420.
1511. R. A. Dutcher und S. D. Wilkins. Amer. journ. physiol. 1921, **57**, 437.
1512. A. Harden und R. Robison. Biochem. journ. 1921, **15**, 521.
1513. K. H. Coward und J. C. Drummond. Biochem. Journ. 1921, **15**, 530.
1514. J. C. Drummond, K. H. Coward und A. F. Watson. Biochem. journ. 1921, **15**, 540.
1515. C. Pasch. Zentralbl. Gynäkol. 1921, **45**. 744.
1516. R. Berg. Chem.-Ztg. 1921, **15**, 849, 1080.
1517. P. G. Shipley, E. A. Park, G. F. Powers, E. V. McCollum und N. Simmonds. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 43.
1518. J. F. McClendon und H. Bangness. Proc. soc. exper. biol. med. 1921, **19**, 59.
1519. H. Steenbock, E. M. Nelson und E. B. Hart. Amer. journ. physiol. 1921, **58**, 14.
1520. G. R. Cowgill und L. B. Mendel. Amer. journ. physiol. **58**, 131.
1521. W. D. Fleming. Journ. biol. chem. 1921, **49**, 119.
1522. T. Thjötta und O. T. Avery. Journ. exper. med. 1921, **34**, 97.
1523. H. G. Sherman und A. Pappenheimer. Journ. exper. med. 1921, **34**, 189.
1524. T. Tholin. Zschr. physiol. Chem. 1921, **115**, 235.
1525. J. C. Drummond. Amer. journ. publ. health 1921, **11**, 593.
1526. V. B. Appleton. Amer. journ. publ. health 1921, **11**, 617.
1527. D. J. Davis. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 683.
1528. R. McCarrison. Studies in deficiency disease. London 1921.
1528. V. B. Appleton. Journ. home econom. 1921, **13**, 604.
1530. E. J. Dalyell und H. Chick. Lancet 1921, II, 842.
1531. E. M. Hume und E. Nirenstein. Lancet 1921, II, 849.
1532. J. Howland und B. Kramer. Amer. journ. dis. childr. 1921, **22**, 105.
1533. A. F. Hess und L. J. Unger. Amer. journ. dis. childr. 1921, **22**, 186.
1534. E. Abderhalden. Arch. ges. Physiol. 1921, **192**, 163.
1535. — und E. Wertheimer. Arch. ges. Physiol. 1921, **192**, 174.
1536. H. S. Mitchell und L. B. Mendel. Amer. journ. physiol. 1921, **58**, 211.
1537. A. W. Downs und N. B. Eddy. Amer. journ. physiol. 1921, **58**, 296.
1538. E. A. Park und J. Howland. Bull. John Hopkins hosp. 1921, **52**, 541.
1539. A. Morel, G. Mouriquand, P. Michel und L. Thévon. Soc. biol. 1921, **85**, 469.
1540. G. Mouriquand und P. Michel. Soc. biol. 1921, **85**, 470.
1541. J. M. Johnson und C. W. Hooper. U. S. publ. health repts 1921, **36**, 2037.
1542. — U. S. publ. health repts 1921, **36**, 2044.
1543. P. G. Shipley, E. V. McCollum und N. Simmonds. Journ. biol. chem. 1921, **49**, 399.
1544. M. J. Rosenau. Boston med. surg. journ. 1921, **184**, 455.
1545. S. S. Zilva und M. Miura. Biochem. journ. 1921, **15**, 654.
1546. E. V. McCollum, N. Simmonds, P. G. Shipley und E. A. Park. Journ. biol. chem. 1921, **50**, 5.
1547. A. F. Hess, L. J. Unger und A. M. Pappenheimer. Journ. biol. chem. 1921, **50**, 77.
1548. S. G. Rose. Amer. journ. dis. childr. 1921, **22**, 232.
1549. T. Thjötta und O. T. Avery. Journ. exper. med. 1921, **34**, 455.

1550. H. Damianovich. Soc. biol. 1921, **85**, 591.
1551. G. M. Findlay. Journ. amer. med. assoc. 1921, **77**, 1604, 1605.
1552. H. M. Evans und K. S. Bishop. Anat. rec. 1922 Januar.
1553. V. K. la Mer, H. L. Campbell und H. C. Sherman. Journ. amer. chem. soc. 1922, **44**.
1554. H. C. Sherman und S. L. Smith. The Vitamins. Chemical Catalog Company, New York 1922.
1555. Aussprache über Skorbut. Med. Klinik 1922, **18**, 846.
1556. Umber. Med. Klinik 1922, **18**, 851.

# Sachregister.


A

A, fettlösliches Komplettin 5, 6, **166**, **257**; Vorkommen 138, 155, 168; Schwankungen 171; Isolierung 166, 172, 173, 174; Verhältnis zu B 140, 168, 172, 180, zu C 173, 189, 204, zu Lipoiden 139, 172, zu Lipochrom 138, 139, 170, zu Vitamin 98, 116, 172; Eigenschaften 173; Verhalten gegen Alkali 173, gegen Hitze 139, 174, gegen O 139, 175; Basenbedarf 43, 47, 178, 179; Wirkung 175, 182, auf Eiweißbedarf 30, 31, bei Keratomalazie, Xerophthalmie 176, bei Nährschäden 231, bei Ödem 182, 220, 229, bei Osteomalazie 178, bei Pellagra 182, bei Rachitis 179, bei Wachstum 137, 140, 141, 155, 156; Studium 264.

Abbrühen der Nahrung 46, 69, 88, 136, 146, 164, 202, im Krieg 69, 159, 190, 193, 202.

Aberisäure 4, 77.

Addisonsche Krankheit 236.

Adenin 81, 82, 85.

Adrenalin bei Vitaminmangel 85, 102, 104, bei Nährschäden 231, bei Ödem 212; und Ca 55.

Affe 71, 199, 207, 240.

Agglutinine 149.

Akne 48.

Akomplettinose s. Mangelkrankheit.

Aktivator 113.

Alanin 10, 11, 12, 26.

Alanylglyzin 33.

Albumose 48.

Alfalfa 143, 170, 194, 260.

Alimentäre Probe 128.

Alkaleszenz 50.

Alkalireserve 43, 46, **50**, 51.

Alkalizufuhr bei Azidosis 57, bei Krämpfen 48.

Alkalosis 49, 51.

Alkohol 76, 79, 80, 146.

Alkoholismus 48, 76.

Allantoin 85.

Ambozeptor 149.

Ammoniakbildung 40, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 55, 59, 212, 213, 237, s. Azidosis.

Ammoniumlaktat 40.

Aminobernsteinsäure s. Asparaginsäure.

Aminoessigsäure s. Glykokoll.

Aminoglutarsäure s. Glutaminsäure.

Aminokapronsäure s. Leucin, Norleucin.

Aminopropionsäure s. Alanin.

Aminodisulfid s. Cystin.

Aminosulfhydrat s. Cystein.

Aminosäuren, biol. Wert 10, 15; in Mischungen 10, 34; gegen Avitaminose 85; Retention 14, 15, 21, 22, 237; im Blut 12, 16; im Harn 16; Synthese 17, 18, 121, 123.

Anazidität 57.

Antiberiberin 4, 77.

Antineuritikum s. D, Vitamin.

Antirachitikum s. A, Bedingungen des Wachstums.

Antiskorbutikum s. C.

Apfel 143, 187, 194, 259.

Apfelsine 99, 143, 170, 194, 259.

— Saft 139, 143, 147, 194, 201, 259.

— Schale 194.

— — Öl 261.

Appetit 70, 92, 96, 102, 105, 108, 149, 160, 176, 214, 234.

Arachin 26, 34.

Arsen 42.

Arginin 10, 11, 13, 85.

Aronwurz 143, 170.

Artischocke 260.

— Blätter 170.

Aschamin 84.

Asche s. Mineralstoffe.

Asparagin 10, 85.
Asparaginsäure 10.
Atropin 85, 103.
Atta 191.
Auge 151; s. Keratomalazie, Xerophthalmie.
Auximone 4.
Avitaminose 6, 47; s. Beriberi, Polyneuritis, Akomplettinose.
Azetate als Basen 57.
Azetessigsäure 51.
Azeton als Lsgs-M. 76, 81, 146; Bildung 49, 51, 212, 213, 237.
Azidität 50.
Azidosis **48, 57**; Definition 50, 51; Ursachen 48, 49; bei Avitaminose 47, 70, 71, Darmgärung 72, Diabetes 49, 50, Ekzem 48, Nährschäden 231, 232, Nervendegeneration 48, Ödem 212, 213, 224, 230, Skorbut 208, Spasmophilie 48, 229; bei Ernährung mit Eiweiß 47, Kalksalzen 54, Mais 21, Milch 39, 46, Samen 43, 44, 46, 47, 75, 134, 135, 136.

## B

B, wasserlösliches Wachstumskomplettin 5, 6, **139**, 157, 180, 183, **257**; Vorkommen 99, 100, 101, **143**, 155, 157; Schwankungen 144, 145, 155; Isolierung 101; Bestimmung 145; Eigenart 97, 99, 116, 117, 140, 146, 147, 168, 204; Eigenschaften 146; Verhältnis zu A 140, 141, 180; Löslichkeit 99, 146; Verhalten gegen Alkali 97, 99, 147, Hitze 99, 101, 147, Kolloide 99, 148, Phosphorwolframsäure 99, 148, Radium 102, 148, Säure 99, 146; Minimum 141, 150; Wirkung auf Erwachsene 116, 148, 149, Wachsende 149, 155, 156, Drüsen 102, 151, 228, Tumore 150, bei Nährschäden 231, 233, Ödem 220, 228, 229, 230; Studium 264.
Backen und Vitamin 83, C 200.
Bakterien bei Beriberi 68, 69, Pellagra 239, 244, Skorbut 188.
Banane, biol. Wert 27, 30, 130, 132; Mineralst. 41, 135; Komplettine 100, 138, 143, 170, 194, 259.
Barcelonanuß 170.
Basen, unorganische, gegen Azidosis 56.
Basenmangel in Baumwollsamen 135, Gerste 135, Getreide 135, Hafer 134, Hülsenfrüchten 135, Mais 21, 135, Milch 131, Samen 21 ff., 41, 44, 46, 74, 135, Weizen 134; bei Azidosis 51, Beriberi 49, 71, Kreatinurie 149, Nährschäden 231, 232, 233, Osteomalazie 178, 179, Ödem 75, 224, Pellagra 249, Skorbut 74, 207; s. Azidosis.
Basen-Säure- Verhältnis, Bestimmung 136; und Eiweißbedarf 19, 21, 23, 33; bei Versuchen 37, 136; s. Basenüberschuß, Säureüberschuß.
Basenüberschuß, Bedeutung 19, 21, 23, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 58, 59, 133, 134, 135, 157, 159, 163, 164, 184.
Batate 144, 170, 259.
Baumwollsamen, biol. Wert 21, 26, 130, 132; Giftigkeit 41, 72; Basen 135; Komplettine 138, 143, 170, 195, 258.
Baumwollsamenglobulin 26, 131.
Baumwollsamenmehl 74, 131, 144, 258.
Baumwollsamenöl 261.
Beete, s. Rüben, Zuckerrüben.
Benzin 81, 146.
Beriberi **68**; Ätiologie 68; Klinisches 89; Pathologie 90; Formen 91; Wesen 110, 114; Wärmehaushalt 105, 107; RQ 105; Lähmungen 85, 96, 97, 98, 99, 114; Einfluß von Alkohol 76, gemischte Nahrung 72, 75, Hungern 107, Kohlenhydraten 49, 71, 72, 230, Phosphor 112, 113; Komplikationen 88, 93, 94, 209; in Guyana 75, Japan 87, Mesopotamien 68, 75, 88, Nordamerika 74, 87.
Betain 85, 86.
Betainring 86.
Bindegewebe, Adsorption in 52.
Biophor 5.
Birnen 143, 259.
Blätter, grüne, Basen 44, 135; Komplettine 87, 139, 168, 170, 194, 197, 260.
Blanchieren s. Abbrühen.
Blumenkohl 260.
Blut, biol. Wert 21, 29, 132; H-Konzentration 48, 50, 51.
Blutbild bei Ödem 212, Pellagra 238, Skorbut 206, Sprue 161.

Blutdruck bei A-Mangel 183, Beriberi 102, 103, 104, 111, Nährschaden 232, Ödem 210, 211, 221, 222, 225, 227, Pellagra 238.
Blutkörperchen bei A-Mangel 176, C-Mangel 206, Ödem 212.
Blutreaktion 48, 50.
Blutregulierung 46, 48, 50, 51.
Blutserum 29.
Blutzucker 71, 212.
Bohnen, biol. Wert 25, 31, 34, 130; Basen 135; Komplettine 73, 83, 94, 143, 147, 170, 192, 258, in alten 74, 258, beim Keimen 188, 191, 192, 198, 258; s. Katjang hidjoe.
Bohnenöl 170.
Brasilnuß s. Paranuß.
Brot 187, 195; weißes 73, 88, 258; Vollkornbrot 19, 73, 87, 158, 258.
Butter 71, 137, 138, 139, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 175, 177, 261.
Buttermilch 260.
Butternuß 170.
Butteröl 138, 167, 169, 174, 175.

C

C, wasserlösliches antiskorbutisches Komplettin 5, 6, 164, 179, **186**, 257; Vorkommen 164, 188, **193**, 197, Schwankungen 195; Verhältnis zum Vitamin 188, 190, 204, zu A, B 204; Konstitution 202; Eigenschaften 198; Verhalten gegen Alkali 198, 201, Hitze 83, 190, 198, Licht 204, Säure 198, 200, 201, in Samen 188, 190, 192, 197, beim Reifen der Samen 194; Einfluß der Nahrung 196, der Mineralstoffe 207; Bedarf an — 207; Wirkung 208, bei Beriberi 116, Nährschaden 231, Purpura 208, Skorbut 205, Sprue 164; Studium 263, 264.
Chinin 85.
Chinolinsäure 85.
Chlorsalze 226.
Chlornatrium s. Kochsalz.
Cholesterine 153, 168, 212, 221.
Cholin 78, 84, 103, 104, 153, 230.
Cinchomeronsäure 86.
Cinchonidin 85.
Cinchonin 85.
Citrazinsäure 86.
Cocum 259.
Coma 50, 57.
Conarachin 26.
Corned beef, Schädlichkeit 69, 88.
Cyklokleiase 113.
Cyklopoiese 11.
Cystein 10, **11**, 63, **123**.
Cystin 10, **11**, **13**, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 63, 64, 123, 130, 131, 208.

D

D, wasserlösliches antineuritisches Komplettin **97**, **99**, 147, 257; Isolierung 101; Verhalten gegen Hitze 101, 122, Radium 102, Alkali 99; Wirkungen 102, 115, 116, 117, 118, 121, 150, **183**; Studium 263, 264.
Darm bei B-Mangel 151, Pellagra 236, Sprue 161.
Darmbakterien 141, 188.
Darmsaft 102, 103.
Dasheens 260.
Depotfette 138, 169.
Dermatitis seborrhoica 48.
Dextrin 76, 81, 146.
Diabetes 48, 49, 50, 57.
Diaminokapronsäure s. Lysin.
Diaminovaleriansäure s. Ornithin.
Dikalziumphosphat 43, 54.
Dimethylaminobuttersäure s. Leucin.
Dimethylaminopropionsäure s. Valin.
Dioxypiperidin 78.
Dorsch 171.
Drüsen, Gehalt an A 169, B 144, 151, Vitamin 87; Verhalten bei Mangel an A 182, 183, B 151, 206, C 206, Ca 184, Vitamin 102, in Nährschäden 231, Ödem 212, Pellagra 236, Sprue 164.

E

Edestin 21, 26, 31, 130.
Eidotter, biol. Wert 29, 132; Komplettine 98, 167, 168, 169, 171, 258.
Eier 221; biol. Wert 28, 131; Basen 29, 48, 229; Komplettine 87, 143, 177, 197, 258.
Eieralbumin, biol. Wert 21, 23, 28, 33, 131; bei Beriberi 70.
Eierklar 29, 258.
Eieröl 260.
Eierpflanze 260.

Eierstock 102.
Eisen 38 ff., 133.
Eisenmangel 43.
Eiweiß, biol. Bedeutung 8, 14, 154, 156, 188, 231, 247, 251, f. Wachstum 14, 35, 129, 132; Minimalbedarf 35, 46, 132; Bedingungen der Wirkung 33; Abhängigkeit von Mineralstoffen 35, 45, 46, 47, 133, Komplettinen 30, 31, 34; Übermaß 34, 48; Giftwirkung 17, 18, 48.
— komplettinfreies 142, 263, 264.
Eiweißarten, biol. Wert 15, **19**, 240, 246, 247, 251, 252, von Gemischen 22, 24, 130, 132.
Ekzem 48, 234.
Embryo 144.
Endosperm, biol. Wert 20, 21, 23; Komplettine 87, 100, 143, 170, 259.
Energiebedarf 16, 47, 107, 132, 256.
Entwicklung 20, s. Wachstum.
Entwöhnung des Säuglings 155.
Epilepsie 48.
Erbsen, biol. Wert 25, 130; Komplettine 73, 188, 258.
Erdnuß, biol. Wert 23, 26; Komplettine 143, 170, 259.
Erdnußöl 261.
Ergänzungsstoffe 5, 6, s. Komplettine, Vitamin.
Ernährungsfehler, Spätwirkung 128.
Ernährungsversuche, Bedingungen 6, 34, 37, 38, 45, 139 ff., 256, 262; fehlerhafte Technik 6, 60, 61.
Ernährungszustand 149.
Essigvergiftung 49.
Esterschwefelsäure 56.
Eutonin 5, 97.
Exanthem 235.
Excelsin 27, 130.

F

Fettansatz bei A-Mangel 183.
Fette, Bildner als Eiweiß 16; als Baumaterial 16, 17, N-Sparer 17, 18, Säurebildner 49, 232; Minimum 16, 17; bei Beriberi 71; s. Körperfette, Depotfette.
— gehärtete 171, 261.
Fettsäuren, Amidierung 17, 18.
Fibrin 29.
Filterpapier als Füllstoff 142, 263.
Fisch, biol. Wert 32; Komplettine 98, 169, 258, 259.
Fischöl 138, 169, 261; s. Lebertran.
Fleisch, biol. Wert 27, 32, 35; Fettgehalt 16; Mineralstoffe 44; Komplettine 69, 98, 144, 194, 257; Wirkung von Altern 74, Kochen 83, 123, 147, Sterilisieren 73, 83, 124, 147, 199, Übermaß 48; bei Beriberi 69, 70.
Fleischdiät 46, bei Huhn 73.
Fleischextrakt 69, 144, 257.
Fleisch, gefrorenes 74, 257.
— gesalzenes 74, 257.
Fliegenlarven, Wachstum 101, 156.
Formiate als Basen 57.
Fortpflanzung 153; Grundbedarf 35; bei Ernährung mit Bananen 27, Hefe 28, Reis 19, Samen 25, 26.
Frauen, Grundbedarf 35.
Frauenmilch 14, 29, 30, 154; Komplettine 72, 144, 260.
Früchte als Basenträger 163, 164; Komplettine 87, 143, 162, 164, 170, 187, 190, 193, 259.
Fruchtsäfte 194.
Fullererde 81, 97, 99.
Futterstoffe 144, 145, 178, 194, 260.

G

Galle 49.
Gefängniswassersucht 216.
Gehirn, Komplettine 98, 144, 146, 257; bei Beriberi 102, B-Mangel 151, Pellagra 236.
Gelatine 23, 24, 33, 130.
Gemischte Kost bei Beriberi 72, 75, Pellagra 239, 246.
Gemischtkostler, Grundumsatz 46.
Gemüse, Basenüberschuß 44; Komplettine 94, 139, 141, 143, 147, 163, 164, 187, 190, 191, 193, 248; Wirkung von Sterilisieren 83, 199, 200, Trocknen 147, 200, 202, Überdüngung 44.
Gemüseextrakte 141, 159, 191, 193.
Gerste, biol. Wert 24, 130; Basenmangel 135; Komplettine 98, 138, 143, 169, 258.
Geschlechtsdrüsen 151.
Geschlechtsorgane 20, 144.

Geschwülste, bösartige 140, 144, 150, 163.
Getreide s. Zerealien.
Gewebeatmung 104, 105, 106, 115.
Gewebeveränderungen 51.
Gewicht, Erhaltung 130, 149, 151.
Gewichtverlust bei Mangel an A 168, 175, an B 149; bei Beriberi 70, 92, 96, 97, 98, 107, 108, beim Hungern 107, 108.
Gewichtszunahme im Wachstum 157; krankhafte 128.
Gliadin 130.
Glaukom 218.
Glutamin 10.
Glutaminsäure 10, 11.
Glutazin 86.
Gluten 132.
Glycenin 26.
Glycylalanin 33.
Glykokoll 10, 11, 12.
Glyzerin, Amidierung 17, 18.
Grapefruit 170, 259.
Gras 144, 194, 260.
Graupen 258.
Grünfutter, Basen 135; Komplettine 144, 145.
Grünkohl 143, 170, 174, 194, 199, 260.
Guanidinaminovaleriansäure s. Arginin.
Guanin 84.
Gurke 194, 260.

H

Haare 151.
Hämoglobin bei A-Mangel 176, Ödem 212, Skorbut 206, Pellagra 238, Sprue 161.
Hämorrhagie bei Basenmangel 75, Skorbut 205, 206, Sprue 161.
Hämorrhagische Diathese 116, s. Hämophilie, Purpura, Skorbut.
Hafer, biol. Wert 23, 30, 33, 130; Basenmangel 134; Komplettine 138, 143, 169, 187, 188, 195, 258.
Hafermehl 134.
Hanfsamen 26, 34, 138, 170, 177, 258.
Harn, Gehalt an Ca 46, an P 46; bei Beriberi 92, Ödem 212, Pellagra 235, 237, Samendiät 46, Sprue 161; Reaktion 46, 51, 58.
Harnsäure 58, 84.
Harnstoff bei Basenmangel 47, Ödem 212, 213, Pellagra 237, Skorbut 207.
Haselnuß 27, 143, 177, 258.
Haut bei A-Mangel 176, Beriberi 90, B-Mangel 151, Pellagra 235.
Hecht 98.
Hefe, biol. Wert 28, 129; Komplettine 27, 78, 96, 98, 99, 100, 144, 147, 184, 197, 261; nach Hydrolyse 79, 96, 197; nach Sterilisieren 83; als Kontrollobjekt 101, 145.
Hefeextrakt 261.
Hefenukleinsäure 85, 113.
Trockenhefe 144, 147, 261.
Hefevitamin 70, 78, 79, 96, 97, 99.
Herbivoren, Samenfütterung 46; Azidosis 46, 47.
Hering 144, 171.
Herz, Komplettine 98, 144, 147, 169, 257; bei Beriberi 92, 102, 103, B-Mangel 151, Nährschaden 231, Ödem 212, 225, Pellagra 236.
Herzprotein 32.
Heu 144, 178, 194, 260.
Hickorynuß 259.
Himbeere 259.
Hirse 138, 170, 177, 258.
Histidin 10, 11, 12, 13, 26, 85.
Hoden, B 144; bei B-Mangel 151, Vitaminmangel 102.
Honig 193, 261.
Hordein 24, 130.
Hülsenfrüchte 258.
Huhn bei Ernährung mit Ei 28, Fleisch 73, Gerste, Hafer 24, Kartoffeln 73, 83, Mais 21, 40, 74, 238, 249, steriler Nahrung 141, Tethelin 152, Weizen 22, 33; beim Hungern 70, P-armer Nahrung 65, Pellagra 238, 249, Polyneuritis 70, 72, 73, 82, 83, Skorbut 73, 83.
— Fett 171.
Hund bei Ernährung mit Blut, Eierklar 29, Fleisch 33, Karotten 28, 60, 61, Kasein 29, 30, Mais 238, 243, Milch 60, 61, Samen 47, Spinat 28, 60, Weizen 22; bei P-Armut 64, 66, A-Mangel 170, 180, Pellagra 238, 243, 246, 249.
Hunger 70, 107, 116; Wirkung bei Herbivoren 46, Sprue 164; N-Umsatz 15;

Wärmehaushalt 105, 107; Widerstandskraft im — 149.
Hungerödem s. Ödemkrankheit.
Hydantoin 85.
Hydrämie 211, 212, 224.
Hydrazinsulfat 46.
Hydrogenieren im Tier 65, 121.
Hydrolyse von Hefe 79, 96, 197, von Nahrung 79.
Hydroperikard 92.
Hydrozithin 153.
Hyperglykämie 71.
Hypoglykämie 46, 212.
Hypophyse, Komplettine 144, 151, 152, 153; bei B-Mangel 151, Ödem 212, Polyneuritis 102, 103, 104.
— Hinterlappen 104, 152; s. Tethelin.
— Vorderlappen 104, 152, 153.
Hypophysin 152.
Hypoxanthin 85.

I

Imidazolyläthylamin s. Tethelin.
Imidazolylaminopropionsäure s. Histidin.
Immunität 149.
Indolaminopropionsäure s. Tryptophan.
Intoxikationen 90, 148, 149.
Ionenkonzentration 50.
Isoleucin 10, 13.

J

Jod 42.
Just-Hatmaker-Trockenverfahren 202.

K

Käfigfaktor 7, 142, 255.
Käse 169, 261.
Kafirhirse 24.
Kafirin 24.
Kalk, Bilanz bei Ödem 213, Pellagra 237, Rachitis 178, 181, Skorbut 207; s. Kalzium.
Kalkmangel 43, 45, 46, 47, 55, 154, 155, 163, 178, 179, 181, 184, 190, 223, 228, 231, 232, 249.
Kalksalze Ausscheidung 54, 55, 56, 62; paradoxe Wirkung 53.
Kalium, Bilanz bei Beriberi 71, Pellagra 237; Verhalten zu Na 38, 40, 42, 80, 157.
Kaliumjodid und Ca-Umsatz 55.
Kaliumkarbonat als Base 56, 249.
Kaliumphosphat als Säure 53 ff., 249.
Kaliumsalze, Wirkung 53, 223, 228, 232; Mangel an — 228, 229, 231, 232, 249.
Kaliumwismutjodid 78.
Kalzium, biol. Wert 60 ff.; Wirkungen 31, 53 ff., 226; Verhältnis zu Mg 37, 38, 40, 42, 60, 157; Bedarf an — 2, 60, 133, 184, 207; s. Kalk.
Kalziumchlorid 54 ff.
Kalziumkarbonat 41, 43, 54, 55, 56, 57.
Kalziumlaktat 57.
Kalziummagnesiumkarbonophosphat 3, 45, 136.
Kalziumphosphat 43, 54 ff.
Kalziumsulfat 54, 56.
Kaninchen, Säureempfindlichkeit 39, 46, 49; bei C-Mangel 207, Pellagra 238, Polyneuritis 74.
Karnivoren, Azidosis 47.
Karotin 174.
Karotten s. Möhren.
Karpopedalspasmen 48, 229.
Kartoffel, biol. Wert 27, 131; Mineralstoffe 41, 135; Komplettine 87, 138, 143, 147, 170, 177, 187, 194, 259; gegen Pellagra 249, Skorbut 187, 194.
— gekochte 73, 87, 147, 194, 200, 259.
— getrocknet 187, 200, 259.
Kartoffelschnitzel 147.
Kartoffeln, süße s. Batate.
Kartoffelwirtschaft im Krieg 158.
Karzinom s. Geschwülste.
Kasein, biol. Wert 13, 21, 23—31, 131, 132; Komplettine 70, 82, 139, 145, 147, 169, 175; gegen Beriberi 70.
Kastanien 143, 259.
Katalase 106, 115.
Katjang hidjoe 4, 73, 76, 96, 258.
Katze, Fleischdiät 74.
Kaulquappe 151.
Keimen der Samen 25, 188, 191, 192, 197, 202.
Keimling, biol. Wert 20, 23, 158; Komplettine 87, 100, 143, 169, 171, 198, 258.
Keratomalazie **176**, 185.
Ketosis 51.

Kieselgur 81.
Kieselsäure 40, 42; bei Pellagra 250.
Kind, Grundbedarf 21; Nahrungsbedarf 35, 127 ff.; Ernährung 157, im Krieg 159, mit Mais 245; Spasmophilie 48, 229; s. A, B, Keratomalazie, Rachitis, Säugling, Wachstum, Xerophthalmie.
Kindermehle 127, 136.
Klee 143, 150, 170, 194, 260.
Kleie, biol. Wert 23, 34; Komplettine 95, 96, 143, 170, 195, 258.
Kleieextrakt 150.
Knochen s. Skelett.
Knochenerweichung 46, 56.
Knollen, Basen 135; Komplettine 87, 259, 260.
Kochen der Speisen 73, 188, 193, 199, 232, 259, 260.
Kochsalz bei Ödem 214, 223, Pellagra 237; Retention 52, 214, 223.
Koma 50, 57.
Körnerdiät 46, 132, 134, 136, 184; s. Samen.
Körnerfresser 134, 136.
Körper, Abbau der Proteine 46, 47, 48.
Körperfett 169.
Körpergewicht bei Hunger 107, Komplettinmangel 107, 149, 167, 168, 183; bei Ernährung mit Gerste 23, 130, Gliadin 22, 130, Hordein 130, Legumin 25, 130, Vignin 130.
Körperwärme bei Vitaminmangel 105, 107ff., bei Hunger 107 ff.
Kohl s. Weißkraut.
Kohlenhydrate als Baumaterial 16, Eiweißsparer 16, 17, 18, Säurebildner 49; bei Vitaminmangel 71, 82, 83; Mangel an — 48.
Kohlensäurespannung 50, 51.
Kohlenstoffketten, Synthese 11, 12, 65, 121, 122.
Kohlrübe 143, 260.
Kokosnuß 27, 259.
Kokosnußpreßkuchen 143, 259.
Kokosöl 138, 170, 171, 261.
Komplementbindung 149.
Komplettine 6, 253, 256 ff.; Abhängigkeit von Mineralstoffen 47, 133, 184, 185; Verteilung im Samenkorn 100, 259; bei Pellagra 247, 248, 251, 253; s. A, B, C, D, Vitamin.
Konglutin 130.
Konserven 190; s. Pasteurisieren, Sterilisieren.
Konservierungsmittel, saure 46.
Kopfsalat 260; s. Salat.
Kotbildner 142, 263.
Krafthaushalt bei Beriberi, Hunger 104, 107, 115.
Krause-Trockenverfahren 202.
Kreatinurie 46, 149, 237.
Krebs s. Geschwülste.
Kresse 260.
Kriegsbrot 158.
Kriegsernährung 16, 32, 129, 155, 158, 159, 176, 179, 216.
Kürbissamenglobulin 26, 130.
Kuh, Milchproduktion 44, 45; s. Lecksucht.
Kuherbse 25.
Kuhmilch 14, 154; Biol. Wert 29; Mineralstoffe 38, 39, 40; Komplettine 144, 195, 197, 260; s. Milch, Milchnährschaden.
Kuhmilchasche als Mineralstoffträger 40.
Kuhbuttermilch 260.
Kuhmilch, kondensierte 261.
Kuhmagermilch 261.
Kunsthonig 260.
Kupfer 39, 42, 262.
Kyklokeiase 113.
Kynurensäure 14.

## L

Laboratoriumsfaktor 7, 140, 141, 255, 256.
Lachs, P-Bedarf 65; B 144.
Laktalbumin, biol. Wert 13, 14, 21, 26, 30, 31, 131, 132; A 175.
Laktate als Basen 57.
Laktose s. Milchzucker.
Leber, biol. Wert 32, Komplettine 144, 147, 151, 169, 171, 257; bei Beriberi 71, 102, 103, Ödem 212, Pellagra 236.
Leberglykogen 71.
Leberöl 169.
Lebertran 106, 138, 167, 169, 171, 177, 179, 180, 181, 182, 261.
Lecksucht 44.
Legumin 25, 130.
Leguminosen s. Hülsenfrüchte.
Leim s. Gelatine.

Leinöl 106, 138, 261.
Leinsamen 170, 258.
Leucin 10, 13, 26.
Lezithin 112, 153, 168, 230.
Licht und Wachstum 157.
— ultraviolettes 83, 175, 204.
Lieschgras 143, 170, 194, 260.
Limette 259.
Limonen 143, 170, 187, 194, 259.
Limonensaft 192, 201.
Linsen 98, 188.
Lipochrom 139, **170**, 172.
Lipoide 112, 139, 166, 167, 170, 229.
Löwenzahn 187, 188, 194, 199, 260.
— getrocknet 187, 200.
Luft und Wachstum 157, 175.
Lunge bei B-Mangel 151.
Lupinen 25.
Lupinenkonglutin 25.
Lutidin 86.
Lysin 10, 11, 13, 21, 22, 23, 24, 29, 31, 33, 130.

M

Mäuse, Aufzucht 142, 255; Verhalten gegen A-Mangel 166;, 167, Licht 241, 242, Mais 238, 239, 241; s. Ratten.
Magen bei B-Mangel 151, Pellagra 237, Sprue 161, Vitaminmangel 102, 103.
Magenkranke 57.
Magermilch 260.
Magnesiumsalze 56; Verhältnis zu Ca 38, 40, 42, 60; bei Wachstum 133; Bilanz bei Pellagra 237, 249.
Mais, Basenmangel 21, 135; Komplettine 138, 143, 169, 171, 187, 258; Wirkung von Lagern 242, Sterilisieren 83; bei Pellagra 20, 238 ff.
Maisglutelin 21, 130.
Maisgluten 21, 130, 132.
Maisglutenin 21.
Maisöl 261.
Maisprotein, biol. Wert 12, 20, 21, 29, 31, 33, 130, 132, 245, 251, bei verschiedenen Tieren 74; Giftigkeit 20, 243.
Maisstärke 73, 258.
Maistoxin 243.
Malaria 48.
Malz 143, 197, 258.
Malzextrakt 197.
Mandel 27, 143, 170, 187, 259.
Mandelöl 167, 170, 261.
Mangan 38, 39, 40, 42.
Mangelkrankheiten 6, 89; A-Mangel, Beriberi, B-Mangel, Nährschäden, Ödemkrankheit, Keratomalazie, Polyneuritis, Rachitis, Skorbut, Sprue, Wachstum, Xerophthalmie.
Mangelwurz s. Mangold.
Mango 259.
Mangold 144, 170, 259.
Mann, Grundbedarf 35, 36.
Margarine 138, 169, 170, 177, 261.
Mastix 81.
Maulbeere 259.
— Zwerg- 259.
Meerschweinchen bei Ernährung mit Bananen 27, Mais 21, 238, 249, 250; bei Pellegra 238, 249, 250, Polyneuritis 75, Skorbut 74, 75, 187, 188, 195, 196, 199, 207.
Mehl, Basenmangel 74, 136; Komplettine 87, 88, 258; s. Roggen, Weizen, Mais.
Mehlnährschaden 220, **230**.
Mensch, Eiweißbedarf 35, 36, 47, 356; Ernährung mit Bananen 27, 31, Hafer 23, 31, Hefe 28, Kokosnuß 27, Mais 31, Milch 30, 61, Möhren 61, Roggen 23, Soya 26, Weizen 22, 31, 74, 136, Zerealien 24.
Melancholie 48.
Menstruation bei Komplettinmangel 179.
Metalle, seltene 41.
Metaphosphate 124, 125.
Methoxypyridin 86.
Methyläthylaminopropionsäure s. Isoleucin.
Methylalkohol 80.
Methylpyridon 86.
— betain 86.
Milch, Basen 131; Ca 60, 61, 62, 157, 164; Komplettine 72, 95, 139, 143, 144, 145, 147, 156, 164, 167, 168, 177, 188, 195, 196, 198, 260; Erhitzen 82, 101, 136, 188, 199, 260; s. Kuhmilch, Frauenmilch.
Milchabsonderung 27, 32, 35, 44, 45, 130, 154, 155, 183, 196.
Milchdrüsen 155.

Milch, eiweißfreie, N 32; als Basen- und Komplettinträger 29, 30, 31, 38, 139, 145, 167, 198.
Milchnährschaden 231.
Milchprotein, biol. Wert 23, 25, 27, 29, 30, 31, 131, 132, 238, 251.
Milchsäure 115.
Milch, Trocken-, Herstellung 202; Komplettine 145, 147, 188, 202, 260.
Milchwirtschaft im Krieg 158.
Milchzucker 139, 140, 145.
Milz, Komplettine 257; bei Komplettinmangel 102, 151, Pellagra 236.
Mineralstoffe, biol. Bedeutung 8, **37** ff., **133**, 157, 256, 262; Ausfuhr 58; Bindungsformen 58; Minimalbedarf 59, 63; Wirkung 58; Verhältnis zueinander 59, 63, 133, org. Nährstoffen 59, 133, Eiweißbedarf 19, 28, 33, 35, 46, 47, 133, Komplettinen 47, 133, 184, 185, Milchproduktion 155; Bilanz bei A-Mangel 178, 179, C-Mangel 207, Ödem 214, 223, Pellagra 237, 249, 250, Vitaminmangel 70, 113.
— künstliche Mischungen 37, 43, 57, 136, 262.
Minimumgesetz 1, 2, 7, 8, 18, 34, 43, 59, 168, 184, 246, 250.
Möhren, Basen 41, 61, 135; Komplettine 97, 138, 143, 147, 170, 171, 187, 188, 194, 199, 259.
Möhrenextrakt 27, 141, 194, 260.
Möhren, getrocknete 187, 200.
Möhrenprotein 28, 31, 130, 132.
Muskarin 103.
Muskel, Komplettine 87, 144, 237; bei Ödem 212, Pellagra 236, Polyneuritis 102, 103, 106, 111, 114, 117, 118, 126.
Muskelatmung 104, 105, 106.
Muskeldegeneration 90, 91, 102, 103, 106, 111, 114, 117, 118, 126, 212, 236.
Mutter, Ernährung **153**, 183, 184, 207.
Muttermilch 154, 155, 156; s. Frauenmilch.

N

Nährhefe 15, 28, 129.
Nährsalze s. Mineralstoffe.
Nährstoffverhältnis 16.
Nager, C-Bedarf 207; Azidosis 46, 47, bei Samendiät 46, 47, 74.
Natrium, Verhältnis zu K 38, 40, 42, 80, 157.
Natriumbikarbonat als Base 57; im Blut 50.
Natriumchlorid s. Kochsalz.
Natriumphosphat 55.
Natronhydrat als Base 46.
Natronsalze, Wirkung 52, 184, 226, 231; Bedarf an — 231, 232.
Nebenhoden 151.
Nebennieren, A 169; bei A-Mangel 182, 183, B-Mangel 151, C-Mangel 206, Ödem 212, Pellagra 236, Vitaminmangel 102, 104, 105, 236.
Nebenschilddrüse 85.
Nephritis 51.
Nervendegeneration bei Azidosis 48, Beriberi 75, 90, 91, 113, 114, Pellagra 235, 236.
Neurasthenie, Ursache von Ernährungsfehlern 88, 218, 239, 247, 252.
Neurin 84.
Niere, Komplettine 169, 257; bei B-Mangel 151, Ödem 225, 226, Pellagra 236, Vitaminmangel 102.
Nierenfett 169.
Nikotinsäure 77, 79, 84, 86.
— nikotinester 86.
Nomenklatur der Komplettine 4.
Norleuzin 13.
Nüsse, Komplettine 177, 259; s. Barcelona-, Butter-, Hasel-, Para-, Peca-, Pinien-, Walnüsse.
— Öl 170, 261.
— Proteine 26.
Nukleinsäuren 85, 113.
Nutramine 5, 105, 146.

O

Ödem, Ursachen 210, 221; bei A-Mangel 182, Basenmangel 75, Beriberi 92, 93, 94, 104, 116, 216, 220, Fleischdiät 59, Nährschaden 220, 230, Ödemkrankheit 210, Skorbut 206, 220.
Ödemkrankheit 75, **210**; Klinisches 210; Pathologie 212; Ernährung 214; Prognose 213; Ursachen 218, 221; Einfluß von Arbeit 215, Bakterien 218, Kalkmangel 219, Kalorienmangel 220, Komplettinmangel 220; Verhältnis zu Pellagra 248.

Oleomargarine 138, 170, 261.
Oleoöl 261.
Olivenöl 138, 170, 261.
Opisthotonus 236.
Orange s. Apfelsine.
Oridin 4, 78, 84.
Ornithin 10, 11.
Orypan 4, 103.
Oryzanin 4, 77.
Osmotischer Druck 58, 221, 224, 226, 227, 229.
Osteomalazie 173, **178**.
Osteopathie 179.
Osteoporosis 55, 75.
Ovarien, B 144; bei B-Mangel 151.
Oxalsäure bei Beriberi 72.
Oxyaminopropionsäure s. Serin.
Oxybuttersäure 51.
Oxynikotinsäure 86.
Oxyphenylalanin s. Tyrosin.
Oxyprolin 10, 14.
Oxypyridin 86.
Ozon, Einw. auf A 175.

P

Palmin 138.
Palmöl 261.
Pankreas, Komplettine 99, 144, 169; bei Vitaminmangel 102, 103.
Paranuß 27, 143, 170, 259.
Paraxanthin 85.
Pasteurisieren 82, 101, 137, 147, 199, 232.
Pastinake 170, 260.
Pecanuß 27, 143, 259.
Pellagra 182, **234**; Klinisches 234, Lähmungen 235; Pathologie 236; Ätiologie 239, 251, Nahrung 238, Eiweißmangel 247, Mineralstoffmangel 237, 249, 250, Komplettinmangel 246, 248; Komplikationen 248, 251; in Italien 238, 247, 252, Nordamerika 238, 240, 246, Rumänien 238.
— sine Pellagra 235, 252.
Pellagrogenin 241, 243.
Peristaltik 149.
Pferd, Lecksucht 44; Osteomalazie 178.
— Fett 261.
Pflanzenmargarine s. Margarine.
Pflaume 143, 259.
Phaseolin 25, 34, 130.
Phaseolusarten s. Bohnen, Katjang hidjoe.
Phenylalanin 10, 11, 13, 14.
Phlorhizin 85.
Phosphate, Ausscheidung 46, 55, 58; Umwandlungen 124; als Puffersalze 50; Bedarf an — 64; bei Beriberi 112, Wachstum 133.
Phosphor, organischer 64, 65; Bedarf an — 63, 64; im Harn 46, 55; bei Azidosis 46, 52, Beriberi 70, 112, Ödem 213, Pellagra 237, 249, Skorbut 207.
Phosphorlebertran 181.
Phosphorwolframsäure 76, 77, 78, 80, 148.
Phosphatase 113.
Phytin 112.
Pia arachnoidalis 48.
Pilokarpin 85, 103.
Pikrinsäure 82.
Pikrolonsäure 80.
Pinienuß 27, 143, 259.
Plattfüße 157.
Polyneuritis 49, 72, 74, 75, 87, 107, 108, 109, 110; s. Beriberi.
Präriehund 207.
Preßhefe 98.
Preßtalg 138, 169, 261.
Prolin 10, 11, 13, 26.
Pseudobetaine 86.
Psoriasis 48.
Puffersalze 50
Purin 84.
Purpura 205, 208.
Pylorusverschluß 51.
Pyrophosphate 124, 125.

Q

Quecksilberchlorid 79.

R

Rachitis 178, **179**.
— tarda 178.
Radieschen 260.
Radium 83, 102.
Radiumemanation 148.
Rahm s. Sahne.
Ratte, Aufzucht 35, 38, 49, 100, 134, 141, 142, 169, 262; Bedarf an N 132, Ca 45;

bei A-Mangel 167, 177, Bananen 27, 100, Baumwollsamen 26, Blut 29, B-Mangel 151, C-Mangel 207, Ei 29, Erdnuß 26, Fettzulagen 49, Fleisch 33, Hanfsamen 26, Hefe 28, Kartoffeln 27, Kasein 30, Körnern 74, Laktalbumin 31, Lupinen 25, Mais 20, 21, 41, 74, 135, 169, 238, 242, Milch 29, Nüssen 27, P-Armut 66, Reis 101, Samen 47, Soya 26, 41, Vitaminmangel 100, 101, Weizen 22, 74, 100, Zein 34.
Reduktion im Tier 121.
Reinlichkeit 157.
Reis, Basenmangel 135; Komplettine 69, 72, 73, 76, 77, 88, 99, 138, 144, 147, 258; Sterilisieren 83.
Reiskleie 72, 76, 77, 82, 88, 95, 96, 99, 103, 113.
Reis, polierter 68, 72, 88, 258.
Reisprotein 19, 69, 70, 130, 132.
Reis, verdorbener 72.
Respirationsquotient bei Vitaminmangel 71, 105.
Rhabarber 260.
Rind, Lecksucht 44; bei Baumwollsamenmehl 74.
— Fett 138, 169, 171, 261.
— Fleisch 98.
— Herz 98.
— Rückenmark 96.
— Talg 138, 261; s. Preßtalg.
Ringschließung im Tier 11, 113, 121, 122.
Riesenwachstum 152.
Roggen 169, 258.
Roggengliadin 23.
Roggenprotein 23, 34, 130.
Rübe, gelbe 138, 170, 171, 194, 199, 260.
— rote 143, 170, 260.
— schwedische 143, 260.
— weiße 143, 147, 170, 194, 260.
Rüböl 138.
Rückenmark, Vitamin 96; bei B-Mangel 151, Vitaminmangel 102.
Runkelrübe 143, 194, 260.
— Blätter 143.

S

Säugling, Bedarf an N 132, Salzen 3; Ernährung 30, 39, 41, 44, 45, künstliche 14, 30, 49, 155, 176, 192, 193, 230 ff.; Abhängigkeit von Mutter **153**, 183, 184, 196, 207; s. Kap. IV.
Säure bei Azidosis 49, 114.
Säurebildner 62.
Säureüberschuß 47, 134, 163; s. Basenmangel.
Säurevergiftung 48, 49.
Säurezulage 47, 49, 50.
Sahne 106, 178, 261.
Salat 170, 260.
Samen, Mineralstoffe 21, 40, 41, 43, 44, 75, 134, 135, 136; Komplettine 74, 75, 87, 100, 138, 143, 169, 195, 258.
Samendiät bei Azidosis 46, 47, Beriberi 74, Skorbut 74, 75.
Samen, Keimen 25, 188, 191, 192, **197**.
Samenprotein 24, 26, 132, 134.
Samen, Schälen von — 74.
Sauerkraut 260.
Schafgehirn 98.
Schaffett 261.
Schiffsberiberi 75, **216**.
Schilddrüse, Vitamin 85; B 144; bei B-mangel 151, Ödem 212, Vitaminmangel 102.
Schimmelpilze bei Pellagra 240, 241.
Schlackenretention bei Basenmangel 14, 15, 21, 22, 47, 48, **52**, 237, 245.
Schleimhäute bei Pellagra 237, Skorbut 206, Sprue 160, 161.
Schmalz 137, 167, 169, 261.
Schwefel, Bedarf an — 63; Ausfuhr 56; bei Azidosis 52, Skorbut 208.
Schwein, Aufzucht 142; Ernährung mit Blut 29, Mais 20, 30, 74, 135, 169, 178, 238, Milch 29, 30, P-Armut 66, Samen 43, 47, 135, Weizen 22, 74; Polyneuritis 74.
— Nierenfett 261.
Schweineschmalz 137, 167, 169, 261.
Schweißdrüsen 103.
Sekretin 103.
Sellerie 260.
Serin 10, 11.
Serologische Konstanten bei A-Mangel 176, B-Mangel 149, Pellagra 238, 240, 241, 243, 244, Skorbut 206, 207.
Silberhäutchen 69, 76.

Silberverbindungen d. Vitamine 76, 77, 78, 80.
Sitacoid 4.
Skelett als Alkalireserve 46, 56; bei A-Mangel 178, 179.
Skorbut **186**; Klinisches 205; Pathologie 206; Stoffwechsel 207; bei Beriberi 94, 204, Hühnern 73, Kindern 196, 197, Meerschweinchen 74, 75, 187, 188, 195, 196, Ödemkrankheit 220, Pellagra 251, Samendiät 74, 75, Tauben 73; Verhütung 191, 193; Verwechslungen 180, 204; Komplikationen 94, 180, 204, 206, 251.
Skorbutepidemien 190.
Skorbut, verkappter 164.
Sojabohne, biol. Wert 25, 34, 130; Komplettine 83, 138, 143, 150, 195, 258.
Sonnenblumensamen 34.
Soxhletapparat 137.
Spasmophilie 48, 221, 229.
Speck 138, 167, 171, 261.
Speicheldrüse 103, 206, 237.
Spermatozoen 102.
Spinat, biol. Wert 28; Ca 60, 61; Komplettine 143, 150, 170, 171, 194, 260.
Sprue 81 ff.
Spruw s. Sprue.
Stärke 261; s. Kohlenhydrate.
Sterilisieren 73, 136, 148; Komplettine 69, 82, 88, 136, 141, 147, 148, 199.
Sterine 172; s. Cholesterin.
Stickstoff, Bilanz bei Beriberi 70, Ödem 213, Pellagra 237, Skorbut 103; s. Eiweiß.
Stickstoffretention s. Schlackenretention.
Stickstoffverbindungen gegen Beriberi 84.
Stroh 194.
Strychnin 85.
Süßkartoffel s. Batate.

**T**

Tamarinde 259.
Tanin 77, 82.
Taube, Ernährung mit Mais 73, 74, 238, Mehl 73, Reis 101, 103; bei Hungern 107, Pellagra 238, 249, Polyneuritis 71, 94, 95, 97, 101, 103, Skorbut 73.
Tetanie durch Alkalosis 51, Komplettinmangel 179.
Tethelin 104, **152**.
Tetraoxypyridinbetain 86.
Thymin 84.
Thymonukleinsäure 85.
Thymus 144, 151, 169.
Thyreoidea s. Schilddrüse.
Tierversuch, Wert 128.
Tomate 143, 147, 170, 194, 201, 259.
Tonsillen 157.
Torulin 4.
Toxine bei Beriberi 72, B-Mangel 148, Ödem 218, Pellagra 240, 241, Skorbut 188, 189.
Tränendrüse 103.
Tran 138, 261.
Tricalciumphosphat 54, 55, 134, 181.
Trigonelin 86.
Trioxypyridin 86.
Tripelphosphat 56.
Trocknen, Verdaulichkeit 25; A 175; B 147; C 187, 188, 199, 200, 201.
Trypsin 25.
Tryptophan 10, 11, 12, **14**, 21, 23, 24, 26, 29, 30, 31, 71, 130.
Tumor s. Geschwülste.
Turbankürbis 260.
Typhus, Bazillen B 144.
Typhuskultur, B 144.
Typhuspellagrosus 235, 252.
Tyrosin 10, 11, 12, **14**, 32, 130.

**U**

Turbankürbis 260.
Unterernährung 70, 157; s. Ernährung, Hunger, Komplettinmangel, Kriegsernährung.
Uracil 85.
Urin s. Harn.

**V**

Valin 10, 13, 26.
Vegetarier, Grundumsatz 46.
Verdauungsstörungen bei Beriberi 71, Nährschäden 230, 232, Ödem 212, Pellagra 236, 237, Skorbut 206, Sprue 160.
Versuchsdauer, zu kurze 2, 15, 45, 154, 255.
Versuchstiere, Anzahl 142, 255; Haltung 35, 141, 142, 255.
Vignin 25, 130.
Vitamin 4; Vorkommen 85, 87; Isolierung 76 ff.; Zusammensetzung 84; Konstitution 86; Verhalten beim Reinigen 77, 78, 79, 80, 85, 87, 95; P-Gehalt 112, 113; Arten 95; Verhältnis zu B, D 97; Kristallform

80; Eigenschaften 80; Verhalten gegen Alkali 82, 97, Hitze 82, 83, 99, Kolloide 81; Löslichkeit 77, 80, 81; Wirkung 94, **95**, 97, 102, 103, 105, 106, 107, 110ff., auf KH-Stoffwechsel 71, auf Wachstum 172; Farbenreaktion 83; Studium 263.
Vitamines 5.
Vitaminmangel 89, 95, 102; bei Pellagra 248; s. Beriberi, Polyneuritis.
Vitellin 28, 130.
Vögel, Aufzucht 134, 136.
Vollkorn gegen Beriberi 73; s. Brot.

W

Wachstum **127**; bei Ernährung mit Bananen 27, Baumwollsamen 26, Blut 29, Bohnen 25, Ei 28, Erbsen 25, Erdnuß 26, Fleisch 32, Gerste 24, Hafer 23, Hanfsamen 26, Hefe 28, Kartoffeln 27, Kürbisglobulin 26, Lupinen 25, Mais 20, 21, Milch 29, 30, Möhren 28, Nüssen 27, Reis 20, Roggen 23, Soya 25, Spinat 28, Weizen 22, 23, Zerealien 24; Bedingungen des — 127; Bedarf an Nahrung 127, 128, Eiweiß 34, 35, Basen 47, 133, A 138, 139, 167, 168, B 140ff., 168, Vitamin 100; äußere Einflüsse 157; nach Stillstand 156; bei Skorbut 196, 197, 207; Studium 263.
— Hemmungen 156.
Wärmehaushalt bei Beriberi, Polyneuritis 103ff., beim Hungern 107ff.
Wahnsinn bei Beriberi 91, Pellagra 235.
Walfischtran 171, 261.
Walnuß 27, 143, 170, 259.
Wasserstoffionen im Blut 48, 50, 51, 53.
Weintrauben 194, 259.
Weintraubensaft 259.
Weißkraut, Komplettine 83, 143, 147, 170, 187, 194, 199, 200, 201, 260.
— getrocknet 187, 200, 260.
Weizen, Basenmangel 134; Komplettine 138, 144, 195, 258.
Weizengliadin 22, 31, 130.
Weizengluten 22.
Weizenglutenin 22, 130.
Weizenkeimling, biol. Wert 130; Basen 134; Komplettine 80, 100, 138, 143, 144, 169, 171, 258; Sterilisieren 83.
Weizenmehl, Komplettine 69, 74, 144, 258; bei Beriberi 69, 74, Pellagra 239.
Weizenprotein, biol. Wert 22, 30, 31, 33, 34, bei versch. Tieren 75.
Weltkrieg und Forschung 3, 218.
Widerstandfähigkeit gegen Infektion 149, 176, 207, 231.
Wurzeln 135, 259.

X

Xanthin 85.
Xanthophyll 174.
Xerophthalmie 173, **176**, 185, 231.
X-Säure 4, 76.

Z

Zähne 157.
Zedernuß s. Piniennuß.
Zein 21, 34, 130, 244, 245.
Zembranuß s. Piniennuß.
Zeochin 241.
Zerealien, Basenmangel 41, 44, 46, 133, 135; Kalkmangel 41, 134, 135, 250; Säureüberschuß 134, 135, 250; Komplettine 138, 143, 169, 177, 187, 195, 258; Einwirkung von Reifen 21, Hitze 73, 83, Schälen, Sieben 73.
Zerealienproteine, biol. Wert 19, **24**, 28, 132, 134, 135, 246.
Zetror-Apparate 202.
Ziege, Milchproduktion 44.
Zink 38, 42.
Zirbeldrüse 151.
Zitrate als Basen 57, Abführmittel 189; Wirkung auf C 199.
Zitronen 194, 259.
Zitronenkuren 49.
Zitronensaft, Komplettine 187, 191, 192, 194, 201, 259; Vergiftung durch — 49.
Zubereiten der Nahrung 45, 69, 87, 88, **136**; s. Abbrühen, Kochen, Pasteurisieren, Sterilisieren.
Zucker 261; s. Kohlenhydrate.
Zuckerkrankheit s. Diabetes.
Zuckerrübe 144, 170.
Zwangsfütterung 72, 94.
Zwiebel 143, 194, 260.
Zytosin 84.

# Autorenverzeichnis.


## A.

Abderhalden, E. 11[3], 14, 16, 20, 21, 22, 23[3], 24[2], 25, 26, 33[2], 46, 95, 99, 105, 106[2], 112, 115, 123, 130[2], 138[2], 143[2], 144, 151[2], 244[2], 278, 289, 290, 292, 302, 303, 305.
— und W. Brammertz 152, 301.
— und G. Ewald 47, 85, 95, 99, 283.
— und E. Gellhorn 298[2].
— und A. Koehler 145, 151, 290.
— und A. E. Lampé 77, 82, 85[2], 273.
— und H. Schaumann 5, 79, 84, 97, 99, 112, 286.
— und O. Schiffmann 150, 299.
— und L. Schmidt 106, 299.
— und E. Wertheimer 305.
Abels, H. 290, 298.
Ackroyd, H. und F. G. Hopkins 13, 14, 280.
Adkins, D. M. 25, 34, 202, 296.
Adler, J. 288.
Agulhon und Legroux 286.
Albert, J. 277.
Albertoni, P. und P. Tullio 20, 32, 237[2], 245[2], 275.
Albrecht und Weltmann 222.
Alessandrini, G. 240, 269.
— und A. Scala 250[4], 274, 275[2].
Allen, B. s. Sherman, H. C.
— E. 287.
— F. P. s. Emmet, A. D.
Alsberg, C. L. 238, 272.
Alwens, W. 179[2], 290, 300.
Amand, A. 268[2].
Amar, M. J. 17[2], 18, 286.
Ameulle, P. 218, 297.
Amundsen, R. 195.
Anderson, A. K. und R. Finkelstein 287.
— E. V., R. A. Dutcher, C. H. Eckles und J. W. Wilbur 302.
Andrews, W. L. 271.
Anrep, G. V. und J. C. Drummond 302.
Appleman, C. O. 284.
Appleton, V. B. 305[2].
Arneths 284.
Arnold s. Tereg.
— W. J. 275.
Arnstein, A. s. Eppinger, H.
Aron, H. 138, 141[2], 142, 143[4], 144, 146, 149, 159, 168[2], 169[4], 170, 172, 176[2], 179, 190, 220, 232, 265, 269, 270, 277, 286, 293, 294, 297, 298.
— und R. Gralka 42, 265, 302.
— und F. Hocson 70, 112, 269, 270.
— und F. Samelson 150, 298.
Asayama, C. 14, 280.
Aschoff, L. und W. Koch 290.
Asford, B. 27, 270.
Atwater 18[2].
Auer, A. 172[2], 177[2], 178, 287.
Aulde, J. 47, 184, 298.
Avery, O. T. s. Thjötta, T.

## B.

Babes, W. 240, 283[2].
— und H. Jonescu 244, 245, 276.
Baccelli, M. s. Lui, A.
Bach, F. W. 287.
Bacharach, A. L. s. Jephcott, H.
Bachmann, F. M. 145[2], 290, 297.
Baglioni, S. 19, 21[4], 22[2], 28, 29, 245[2], 276, 277[2].
Bang, I. 12, 16, 222, 279, 286.
Bangness, H. s. McClendon. J. F.
Barger, G. 275.
Barlow, T. 267[2].
Barnes, R. E. und E. M. Hume 147, 178, 195[2], 197, 199, 288, 291.
Barr 49, 59, 70, 71, 104, 227.
Barsickow, M. 83, 274.

Bartenstein, L. 268.
Baß, C. C., s. Wellman, C.
Basset-Smith, P. W. 194, 201[2], 206, 296, 298, 304[2].
Baudet, C. A. R. F. s. Blieck, L. de.
Baumann, L. s. Sawyer, M.
— und C. P. Howard 272, 282.
Bayliß, W. M. 49, 298.
Beeson, B. B. 299.
Beger, C. s. Morgen, A.
Begun, A., R. Herrmann und E. Münzer 50, 277.
Behre, A. 154, 298.
Behring 244.
Benedict, F. G. 35, 291.
— und P. Roth 46, 277.
— S. R., s. Sugiura, K.
Beninde 179, 292.
Berg, R. 1, 2, 19, 22, 23[3], 25[3], 27, 30, 32, 34, 35, 37, 39, 41, 44[4], 46[3], 47, 48, 54, 55[3], 57, 58, 59, 71, 130[3], 131, 134, 159, 213, 216, 263, 266, 269, 270, 273, 274[2], 275, 282, 287, 305; s. Birkner, K.; Röse, C.
Bergeim, O. s. Hawk, P. B.; Smith, C. A.
Bergmann, E. 155, 287.
Beriberikommission, Tokyo 68, 270.
Berman, L. s. Kerley, C. G.
Bezssonoff, N. 301, 302.
Bezzola, C. 242, 268.
Bidault, C. und G. Couturier 83, 298.
Bierich, R. 190, 290.
Bierry, H. 17[6], 132, 287, 290, 291; s. Desgrez, A.
— und P. Portier 49, 285.
— — und L. Randoin-Fandard 102, 105, 110, 297.
Biester, A. s. Dutcher, R. A.; Wheeler, R.
Bigland, A. D. 212[2], 213, 215, 216, 219, 236[3], 239, 247, 248[2], 292, 295.
Birkner, K. und R. Berg 34, 48, 274.
Bishop, K. S. s. Evans, H. M.
Blencke, H. 179[5], 219, 293.
Blieck, L. de und C. A. R. F. Baudet 73, 291.
Bloch, C. E. 176, 177[3], 178[3], 231, 281[2], 285[2], 289, 301.
Block, H. 159[2], 299.
Bloombergh, H. D. s. Chamberlain, W. P.
Blum, L. 298.
Blunt, K. und C. C. Wang 301.
Boas s. McCollum, E. V.
Bögel, J. s. Verzár, F.
Boldyreff 206, 282.
Bonar, B. E. s. Phemister, D. B.
Bonne, C. s. Kock, P. J. de.
Bordoni, E. F. s. Volpino, G.
Boruttau, H. 5, 20, 23, 147[2], 286[3], 291, 297.
Bory, L. 295.
Bossert, O. 48, 229, 292.
Bostock, G. 99, 274.
Bosworth, A. W. und H. J. Bowditch 281.
Bottomley, W. B. 280[2], 281.
Boutwell, P. W. s. Steenbock, H.
Bowditch, H. J. s. Bosworth, A. W.
Bowers, W. S. s. McClendon, J. F.
Boyd, F. D. 20, 21, 23, 25, 30, 33, 35, 236, 237[3], 238, 240, 245, 247, 251, 296.
Braddon, W. L. 268.
— und E. A. Cooper 275, 276.
Brammertz, W. s. Abderhalden, E.
Brandt, M. s. Müller, E.
Bravetta, E. 247[2], 248, 294.
Bréaudat, L. 70, 71, 271.
Breest, F. 299.
Brown, M. A. 127, 292.
— W. L. 300.
Brudzinski und Chelkowski 277.
Brugsch und Kraus 160.
Bruntz, L. und L. Spillman 28, 286.
Bucco, M. 72, 297.
Buckner, G. D., E. H. Nollau und J. H. Castle 13, 277.
— — R. H. Wilkins und J. N. Castle 20, 23, 24, 31, 34, 288.
Buell, M. V. s. Steenbock, H.
Bürger, M. 211[3], 212[5], 213[5], 214, 215[11], 219[6], 220[3], 230, 289, 297.
Bull, L. B. 284.
Bulley, E. C. 176, 177[2], 178, 287, 289.
Byfield, A. H. s. Daniels, A. L.
— A. L. Daniels und R. Loughlin 99, 143, 147, 148[2], 204, 264, 295.

C.

Cajori, F. A. 21, 27, 143, 298.
Campbell, H. L. s. La Mer, V. K.; Sherman, H. C.
— M. E. D. und H. Chick 288.
Camurri, L. V. 237[3], 240, 271.
Carbone und Cazzamalli, 241, 274.
Carletti, M. V. 240, 244, 271[2]; s. Lucatello. L.
Carneiro, R. J. 274.
Carrel 120.
Carruth, F. E. s. Withers, W. A.
Cary, C. A. 298.
Castle, J. H. s. Buckner, G. D.
Cazzamalli s. Carbone.
Cazzani, U. 282.
Centanni, E. und C. Galassi 238, 245, 250, 274.
Cessna, R. s. Nelson, V. E.
Chamberlain, W. P. 270, 278.
— H. D. Bloombergh und Kilbourne 70, 72, 94, 270.
— und E. B. Vedder 70, 82, 84, 270[2], 271.
— — und R. R. Williams 81, 85, 271.
Chase, A. und C. N. Myers 294.
Chelkowski s. Brudzinski.
Chick, H. 69, 159, 177[2], 180, 182, 192, 194, 197, 293, 294, 298; s. Campbell, M. E. D.; Dalyell, E. J.; Hopkins, F. G.
— und E. J. Dalyell 131, 192[3], 193, 206[2], 294, 299.
— und E. M. Delf 194[3], 195, 197, 199, 289.
— und E. M. Hume 83, 247, 281[4], 290, 294.
— — und R. F. Skelton 195, 269, 283, 284[2], 290.
— und M. Rhodes 284.
Chittenden, R. H. und F. P. Underhill 239, 246, 281.
Chrisostomo, E. 276.
Christmann, G. 57, 282.
Ciaccio, C. 292.
Clair, F. 72, 73, 293.
Clark, A. B. s. Stephenson, M.
— E. 152, 277; s. Vedder, E. B.
Clementi, A. 73, 238, 279[2].
Cohen, B. s. Givens, M. H.
— und L. B. Mendel 131, 189, 195[4], 197, 200, 285.
Cole, W. C. C. s. McClendon, J. F.
Collatz, F. A. s. Dutcher, R. A.
Collodi, A. M. 240[2], 269[2].
Comrie, J. D. 191, 197, 294.
Concepcion, I. s. Gibson R. B., Guerrero, L. E.
Conklin, R. E. s. Mattill, H. A.
Cooper, E. 303.
— E. A. 76, 81, 85[3], 91, 98, 273[2], 274[2], 275[1]; s. Braddon, W. L.
— und C. Funk 82, 271.
Copeman 150.
Cornalba, G. 282.
Coutts, F. J. H. 284.
Couturier, G. s. Bidault, C.
Coward, K. H. s. Drummond, J. C.; Zilva, S. S.
— und J. C. Drummond 170, 177, 296, 305.
Cowgill, G. R. 301, 304, 305.
— und L. B. Mendel 305.
Cox, E. H. s. Lewis, H. B.
Cramer, A. und P. Schiff 179, 300.
— W. 33, 105[2], 294, 298.
— A. H. Drew und J. C. Moltram 304.
Cronheim, J. und N. Cronheim 270.
— N. s. Cronheim, J.
Crowell, B. C. s. Strong, R. P.; Williams, R. R.
Cullen, G. E. s. van Slyke, D. D.
Curjel, D. F. s. Greig, E. W.
Cutler, E. s. Robertson, T. B.
Czerny, A. 232.
— und Kleinschmidt 232.

D.

Dahle, C. D. s. Dutcher, R. A.
Dalyell, E. J. 159, 176, 179, 197, 298; s. Chick, H.
— und H. Chick 305.
Damianovich, H. 304, 306; s. Matheu, C. P.
Daniels, A. L. s. Byfield, A. H.
— A. H. Byfield und R. Loughlin 289.
— und R. Loughlin 26, 44, 57, 169[4], 170[2], 283, 295, 299.
— und N. J. McClurg 82, 83, 287.
— und N. B. Nichols 26, 41, 44, 143[2], 170, 283.
Darling, S. T. 276.
Davey, A. J. 301.

Davis, D. J. 282, 284, 302, 305.
— M. s. McCollum, E. V.
— und A. 293.
— und J. Outhouse 304.
Dawson, P. R. s. Sullivan, M. X.
Dehio 216, 292.
Delf, E. M. 141, 170, 174, 194[3], 199[3], 201, 204, 287, 294, 295[2]; s. Chick, H.
— und R. F. Skelton 175[2], 200, 201, 287.
Delprat, M. s. Robertson, T. B.
Denton, M. C. und E. Kohman 31, 41, 130, 132, 135, 146, 147, 171, 215, 219[2], 286.
Desgrez, A. und H. Bierry 17[2], 294.
Devlev, R. 268.
Dezani 167, 168, 176, 276.
Dick, S. M. s. McClendon, J. F.
Dickenson, D. Q. M. 75, 277.
Dodd, W. J. 273; s. Talbot, F. B.
Dötsch, A. 267.
Donaldson, H. H. 288.
— J. C. 288.
Douglas, M. s. Funk, C.
Downs, A. W. und N. B. Eddy 305.
Dreifus, L. 49, 293.
Driel, B. M. van 102, 295.
Drew, A. H. s. Cramer, W.
Drummond, J. C. 5, 22, 32, 95[2], 99[2], 138, 140, 141, 144, 145, 146[2], 147, 148[2], 149, 150[2], 168, 169, 172[5], 173[2], 174[2], 176[2], 183[2], 190, 279[2], 282, 284[3], 288[3], 296, 300, 301, 305; s. Anrep, G. V.; Coward, K. H.; Halliburton, W. D.; Hopkins, F. G.; Rosenheim, O.; Zilva, S. S.
— und K. H. Coward 170, 172, 175[2], 184, 296[3], 300.
— — und A. F. Watson 305.
— und C. Funk 77, 276.
— J. Golding, S. S. Zilva und K. H. Coward 169, 300.
Dubin, H. E. s. Funk, C.
— und M. J. Lewi 150, 293.
Dubois, 49, 285.
Dufougeré, W. 75, 298.
Dunham, G. C. 301.
Durand, J. I. 280.
Durham, H. E. 70, 112, 268.
Durlach, E. 66, 273.
Dutcher, R. A. 105, 106[3], 290, 291, 304; s. Anderson, E. V.; Pierson, E. M.
— und F. A. Collatz 106, 285, 286[2].
— C. E. Eckles, C. D. Dahle, S. W. Mead und O. G. Schaefer 155, 197, 300.
— H. M. Harshaw und J. S. Hall 304.
— C. Kennedy und C. E. Eckles 294.
— E. M. Pierson und A. Biester 194, 296.
— und S. D. Wilkins 305.
Dyke, H. W. 284.

## E.

Echols, G. L. s. Tanner, W. F.
Eckles, C. E. s. Anderson, E. V.; Dutcher, R. A.; Palmer, L. S.
Edelstein, F. s. Langstein, L.
— und L. Langstein 30, 34, 287.
Eddy, N. B. s. Downs, A. W.
— W. H. 99, 148[2], 280, 281, 293, 302.
— H. L. Heft, H. C. Stevenson und R. Johnson 303.
— und J. C. Roper 281.
— und H. C. Stevenson 99, 101, 145, 292, 297[2].
Edie, C. S. s. Simpson, G. C. E.
— W. H. Evans, B. Moore, G. C. E. Simpson und A. Webster 4, 70, 78, 272.
Ehrlich 65, 267.
Eijkman, C. 70, 72[2], 91, 95, 106, 267[5], 268, 271[2], 274[2], 279, 285.
— und C. J. C. van Hoogenhuyge 280.
— und D. J. Hulshoff-Pol 177, 286.
Eisler, F. 290.
Ekelöf, E. 72, 187, 268.
Elias 48, 283.
Ellis, N. R. s. Hart, E. B.
— H. Steenbock und E. B. Hart 303.
— W. G. 269.
Emmerich und O. Loew 37.
Emmet, A. D. 293, 303, 304.
— und F. P. Allen 289.
— H. S. Grindley, W. E. Joseph und R. H. Williams 21, 29, 59, 132, 275.
— und L. H. McKim 81[2], 95, 97, 283.
— und G. O. Luros 31[2], 101, 148, 169, 175, 288, 289[2], 297.
— und M. Stockholm 101, 145, 297.

Engstrand, O. s. McClendon, J. F.
Enright, J. I. 236, 237, 248, 251, 291, 296.
Eppinger, H. und A. Arnstein 272.
— und E. V. Ullmann 299.
Epstein, A. 284.
Erlacher, P. 302.
Étienne 55, 272.
— und Fritsch 55, 269.
Euler, H. und A. Pettersson 301, 304.
Eustis, A. C. s. Wellman, C.
— und L. C. Scott 276.
Evans, H. M. und K. S. Bishop 306.
— W. H. s. Edie, C. S.
Ewald, G. s. Abderhalden, E.
Ewing, P. W. s. Wells, C. A.

## F.

Faber, H. K. 199, 297, 299, 305.
Fahrion, W. 171, 295.
Falck, K. G. 147, 291.
Falta, W. und M. Quittner 282.
Fargier 272.
Feigl, J. 212[7], 213, 224, 284.
Ferry, E. L. 300; s. Osborne, T. B.
Feuillé 53, 287.
Figueira, F. 83, 149, 150, 189, 197, 293.
Fildes, P. 300.
Findlay, G. M. 300, 301, 302, 304[3], 306.
— L. s. Paton, D. N.
— D. N. Paton und J. S. Sharpe 302.
Fine, M. S. s. Myers, V. C.
Fingerling, G. 38, 65, 66, 271.
Finkelstein, R. s. Anderson, A. K.
Finks, A. J. s. Johns, C. O.
— und C. O. Johns 303.
Fischer, E. 10, 33.
Fish, M. s. Heß, A. F.
Fishback, H. R. s. Hawk, P. B.
Flather, M. D. 287.
Fletcher, H. 117.
Fleming, W. D. 305.
Florence, A. 64, 208, 295.
Forbes, E. B., J. O. Halverson und J. A. Schulz 43, 54, 296.
Fränkel, S. und E. Schwarz 79, 300.
Franchetti, U. 193, 294.
Francis, C. K. und P. F. Trowbridge 125, 269.
Francis, E. s. Lavinder, C. H.
Frank, A. s. Freise, E.
— M. 291.
— L. s. Schloß, E.
— und E. Schloß 275.
Fraser, H. und A. T. Stanton 76, 94, 103, 112, 268, 269[3], 270[3], 273, 274, 277.
Freise, E. 131, 188, 194, 204, 276, 291.
— M. Goldschmidt und A. Frank 176, 177[2], 278.
Freudenberg, E. 275.
— und P. György 105, 106, 299.
Frey 53, 287.
Fritsch s. Étienne.
Frölich, T. 73, 187[2], 195, 199[3], 269[2], 271; s. Holst, A.
Fürst, V. 188[8], 195[2], 197[3], 198, 202, 204[2], 208[2], 269, 271[2].
Fürth, O. und E. Nobel 14, 30, 31, 300.
Fuhge, G. 54, 55, 288.
Fuhner, H. 152, 298.
Fujitani, I. 82, 269.
Fuller, F. G. s. Hart, E. B.
Fulmer, E. J. s. Nelson, V. E.
— V. E. Nelson und F. F. Sherwood 145, 301[2].
Funk, C. 4, 5, 6, 57, 71, 76, 77, 79[2], 82[4], 83[2], 84[4], 85[3], 95[3], 99, 102, 115, 134, 140[6], 148, 150, 151, 172, 173, 188, 190, 193, 195, 204, 208, 220[2], 237, 245, 246, 248, 270[2], 271[4], 273[4], 274[7], 275[3], 276[2], 277, 278, 279[2], 280, 291, 304; s. Cooper, E. A.; Drummond, J. C.
— und M. Douglas 275.
— und H. E. Dubin 145, 294, 299, 304.
— W. G. Lyle und D. McCaskey 28, 129, 131, 280.
— und A. B. Macallum 28, 101, 147, 148, 149, 168, 169[2], 172, 197, 274, 278, 280[2],
— und J. Poklop 280.
— und E. C. von Schönborn 71, 276.

## G.

Gärtner, G. 296.
Galassi, C. s. Centanni, E.
Galmozzi, F. 237[3], 251, 296.
Garrison, P. E. s. Siler, J. F.

Gatti, S. s. Vidoni, G.
Geiling, E. M. K. 13, 282.
Gellhorn, E. s. Abderhalden, E.
Gérard 52, 272.
Gerstenberger, H. J. 304.
Gibson, R. B. 274[2], 279.
— und I. Concepcion 275.
Givens, M. H. s. Hunter, A.
— und B. Cohen 173, 194, 200, 204, 285.
— und H. B. McClugage 194, 200, 201, 287, 288, 293, 295, 302.
— — und E. G. van Horne 301.
— und I. G. Macy 302.
Glogner, M. 269, 271.
Godlewski, H. 302.
Goldberger, J. 276, 279, 281, 285.
— C. H. Waring und D. G. Willets 278.
— und A. G. Wheeler 239, 247, 249[2], 278, 293, 296.
— — und E. Sydenstricker 247[2], 248[2], 286, 294, 296[3].
Goldflam, S. 179, 299.
Golding, J. s. Drummond, J. C.; Zilva, S. S.
Goldschmidt, M. s. Freise, E.
Gosio, B. 244, 276.
Gouzien 272.
Goy, P. 301.
Graber, H. 5, 175, 178, 300.
Grabley, P. 59, 291.
Gralka, R. s. Aron, H.
Green, H. H. 285[3], 286.
— H. S. s. Richardson, A. E.
Gregersen, J. P. 65, 270.
Greig, E. D. W. 283, 284.
— und D. F. Curjel 284.
Grijns, G. 267, 268[2], 271.
Grimm, R. M. s. Lavinder, C. H.
Grindley, H. S. s. Emmet, A. D.
Groß, E. G. s. Steenbock, H.
Großer, P. 64, 273.
Gürber, A. 153, 282.
Guerrero, L. E. und I. Concepcion 292.
Guggenheim, M. 193, 291.
Guillain, G. 48, 296.
Gutman, P. s. Heß, A. F.
György, P. s. Freudenberg, E.

## H.

Haan, J. de 269.
Häußler, E. P. 111, 298.
Hall, J. S. s. Dutcher, R. A.
Halliburton, W. D. 168, 169, 285, 300.
— und J. C. Drummond 169[3], 170, 282.
Halpin, J. G. s. Hart, E. B.
Halverson, J. O. s. Forbes, E. B.
Hamshire, C. H. und G. E. G. Hawker 180, 289.
Harden, A. 301; s. Hopkins, F. G.
— und R. Robison 132, 201, 288, 289, 294, 305.
— und S. S. Zilva 87, 149, 173, 176, 189[2], 198[2], 200[2], 201, 204[2], 207, 282, 284[3], 286[3], 288, 290, 294[2], 303.
— — und G. F. Still 287.
Harley, V. s. Jackson, F. G.
Harris, R. H. s. Dutcher, R. A.
— S. 248, 293.
— W. H. 239, 274.
Harshaw, H. M. s. Dutcher, R. A.
Hart, C. 199[3], 271, 272.
— E. B. s. Ellis, N. R.; Steenbock, H.
— J. G. Halpin und E. V. McCollum 21, 44, 57, 73, 74, 281.
— — und H. Steenbock 21[2], 22, 31, 40, 134, 135, 142, 283.
— — — und O. N. Johnson 298.
— — und B. Sure 283.
— G. C. Humphrey und S. Lepkowsky 34, 299.
— und E. V. McCollum 20, 21, 22[3], 28, 29, 31, 132, 135, 138, 276, 278, 279.
— — und F. G. Fuller 66, 269.
— — H. Steenbock und G. C. Humphrey 281.
— W. S. Miller und E. V. McCollum 47, 57, 74, 130, 138, 142, 149, 169, 279.
— und H. Steenbock 44, 135, 155, 290.
— — und N. R. Ellis 197, 298, 302.
— — und C. A. Hoppert 294, 304.
— — und F. Letcher 20[2], 21[2], 29[2], 44, 132, 199, 289, 295.
— — und D. W. Smith 189, 289.
Hartwell, G. A. 300, 301.
Hastings s. Smith, F.
Hausmann, W. 238, 269.

Hawk, P. B. s. Smith, C. A.
— H. R. Fishback und O. Bergeim 150, 201, 293.
— C. A. Smith und O. Bergeim 302[2].
— — und R. C. Holder 28, 129, 288.
Hawker, G. E. G. s. Hamshire, C. H.
Heft, H. L. s. Eddy, W. H.
Hehir, P. 289[2].
Heim, P. 195, 197, 280.
Heiser, V. G. 270[2], 272[2].
Henderson, L. J. s. Palmer, B. W.
— und B. W. Palmer 277.
Hepburn, H. H. 34, 293.
Herbst, O. 64, 181[2], 273[3].
Herrmann, R. s. Begun, A.
Herter, C. A. 267.
Herxheimer 55, 267.
Heß, A. F. 59, 180[3], 194[2], 195, 197[2], 198[2], 199[2], 204, 206, 207, 276, 278, 279[2], 281[3], 291[2], 292, 297, 302, 304; s. Pappenheimer, A. M.
— und M. Fish 275.
— und P. Gutman 304.
— und J. Killian 283.
— G. F. McCann und A. M. Pappenheimer 303.
— und L. J. Unger 134, 138, 139[2], 147, 168, 169, 170, 189, 193, 194[2], 195, 197, 198, 199, 201, 202[2], 204[2], 283, 285[4], 287, 289, 290, 292, 294, 295, 301, 304[2], 305.
— — und A. M. Pappenheimer 304, 305.
— — und G. C. Supplee 45, 300.
Heubner 64, 66, 278.
Hift, R. 286.
Highet, H. C. 269.
Hills, T. L. 292.
Hindhede, M. 19, 27, 294, 295.
Hinkel s. Scholz.
Hintze s. Kruse.
Hirsch, A. und E. Moro 245, 285.
Hirschfelder, A. 242[2], 273.
Hirschstein, L. 63, 123, 252, 273.
Hocson, F. s. Aron, H.
Hoeßlin, H. von 17, 290.
Hofmeister, F. 4, 77, 78, 84, 87, 294.
Hogan, A. G. 13[3], 14, 20, 21[3], 24, 29[2], 31, 40, 47, 57, 83, 132, 135[2], 138[2], 147, 169, 280, 282[2], 283.
Holder, R. C. s. Hawk, P. B.
Holst, A. 73[3], 83, 187[3], 194, 238, 251, 268[2], 269, 270, 271, 272, 284.
— und T. Frölich 73[3], 74[3], 75, 83, 187[3], 194[9], 195[6], 198[2], 199, 200[3], 201[2], 204, 207, 216[2], 218, 268[2], 269, 271, 274, 281, 300.
Holsti, Ö. 65, 269.
Holt, E. L. 35, 294.
Hoogenhuyge, C. J. C. van s. Eijkman, C.
Hooper, C. W. s. Johnson, J. M.
— F. S. Robscheit und G. H. Whipple 206, 298.
Hopkins, F. G. 30[2], 47, 51[2], 69, 83, 98, 99, 131[2], 137, 140, 145, 150, 168, 174, 175[2], 177, 180, 248, 268, 271, 274, 287, 292, 300[3], 303; s. Ackroyd, H.
— und A. 293.
— und H. Chick 288.
— — J. C. Drummond, A. Harden und E. Mellanby 290.
— und A. Neville 167, 195, 197, 273.
Hoppert, C. A. s. Hart, E. B.
Horbaczewski, J. 239[2], 241, 270.
Horne, E. G. van s. Givens, M. H.
Howard, C. P. s. Baumann, L.
— und T. Ingwaldsen 281.
Howe, P. R. 297[3].
Howland, J. s. Park, E. A.
— und B. Kramer 305.
Huldschinsky, K. 296.
Hulshoff-Pol, D. J. 4[2], 70, 73[2], 76[3], 106, 267, 268[4], 269, 271, 282[2], 296; s. Eijkman, C.
Hume, E. M. 69, 300, 302; s. Chick, H.; Barnes, R. E.
— und E. Nirenstein 305.
Humphrey, G. C. s. Hart, E. B.
Hunter, A. s. Voegtlin, C.; Watson, C.
— M. H. Givens und R. C. Lewis 279.
Hussey, L. D. A. s. Macklin, A. H.
Hutchison, H. S. 283.

## I.

Ide, M. 268, 302.
Ingier, A 196[2], 276[2].
Ingwaldsen, T. s. Howard, C. P.
Isenschmid, R. 298.

J.

Jackson, C. M. 288.
— und C. A. Stewart 157, 287, 293.
— F. G. und V. Harley 267.
— L. 281, 284; s. Moore, J. J.
— und A. M. Moody 281.
— und J. J. Moore 281.
Jansen, B. C. P. 287, 291[2].
— und R. M. M. Mangkoewinoto 291.
— W. H. 211[2], 212[5], 213, 214, 215[2], 219[3]. 283, 293.
Jephcott, H. und A. L. Bacharach 301.
Jobling, J. W. und W. Petersen 246, 280.
Johns, C. O. s. Finks, A. J.
— und A. J. Finks 22, 25, 26, 34, 294, 296. 302.
— — und M. S. Paul 13, 14, 21, 27, 143, 170, 288, 294.
Johnson, J. M. 305.
— und C. W. Hooper 305.
— O. N. s. Hart, E. B.
— R. s. Eddy, W. H.
Johnston, J. A. s. Williams, R. R.
Jones, K. K. s. Sullivan, M. X.
Jonescu, H. s. Babes, W.
Jonge, G. H. K. de 269.
Joseph, W. E. s. Emmet, A. D.
Jürgens 218, 279.
Just-Hatmaker 202.

K.

Karr, W. G. 116[2], 117[2], 299[2]; s. Lewis, H. B.
— und H. B. Lewis 189, 282.
Kawashina, K. 168, 173[2], 174, 277.
Kellaway, C. 300.
Kempster, H. L. s. Palmer, L. S.
Kennedy, C. s. Dutcher, R. A.; McCollum E. V.; Palmer, L. S.
Kent, H. E. s. Steenbock, H.
Kerley, C. G. und L. Berman 295.
Kilbourne, E. D. s. Chamberlain, W. P.
Killian, J. s. Heß, A. F.
Kimura, O. 290.
Kittelson, J. A. 293.
Kleimunger 274.
Kligler, I. J. 287.
Klockmann, L. s. Lust, F.
Klotz 155, 292.
Klünder, U. 69, 88, 302.
Knack, A. W. 280; s. Rumpel, T.
— und Neumann 214, 215[2], 219[3], 282.
Koch, J. 288.
— M. L. und C. Voegtlin, 280[2].
— W. s. Aschoff, L.
Kochmann 38.
Kock, P. J. de und C. Bonne 299.
Koehler, H. s. Abderhalden, E.
Köninger 91, 267.
Kohman, E. A. 215, 219[2], 220, 294; s. Denton, M. C.
Korenchewsky, V. 304.
Koyama s. Yamigawa.
Kraft, A. 17, 32, 34, 292.
Kramer, B. s. Howland, J.
— M. M. s. Sherman, H. C.
Krause 202.
Kruse und Hintze 294.
Külz, L. 59, 287.
Kusama s. Shiga.

L.

Labbé, M. 48[2], 292, 296.
Lahmann, H. 9, 37, 39[2], 159.
Lake, G. C. s. Voegtlin, C.
Lamb, A. R. s. Nelson, V. E.
Lampé, A. E. s. Abderhalden, E.
La Mer, V. K. 304; s. Sherman, H. C.
— und H. L. Campbell 300.
— — und H. C. Sherman 301, 306.
Lane-Claypon, J. E. 269.
Langstein, L. s. Edelstein, F.
— und F. Edelstein 135, 138[6], 143[5], 144[2], 146[2], 285, 286.
Larson, J. H. 297.
— L. A. 152, 289.
Larue, P. 272.
Lavinder, C. H., E. Francis, R. M. Grimm und W. F. Lorenz 239, 276.
Leary, J. T. und S. H. Sheib 283.
Leavenworth, C. S. s. Osborne, T. B.
Leblanc, A. 297.
Lecoq, R. 21, 22, 33[2], 43, 99, 144, 146[3], 147, 293[3].
Leent, S. F. van 268.
Leersum, E. C. van 302.

Leggate, A. R. 69, 292.
Legget s. McCollum, E. V.
Legroux s. Agulhon.
Lehmann, E. 54[2], 267[2].
Leimdörfer s. Porges.
Leipziger 65, 267.
Lepkowsky, S. s. Hart, E. B.
Leva 53, 276.
Levi 18.
Lewis, M. J. s. Dubin, H. E.
— H. B. 13[2], 14, 27, 30, 31, 32, 41, 130, 182, 194, 282, 290, 291; s. Karr, W. G.; Smith, L. M.
— E. H. Cox und G. E. Simpson 12, 13, 29, 30, 296.
— und W. G. Karr 194[2], 195, 207, 281.
— und L. E. Root 13[2], 22, 297.
— R. C. s. Hunter, A.
Liebers 215, 293.
Liebig, J. von 1, 7, 8.
Liechti und Ritter 44, 300.
— und Truninger 44, 273.
Lind, W. A. T. 288[2].
Linossier, G. 288, 293.
Lintz s. McCollum, E. V.
Lipschütz, A. 64, 66, 130, 269, 286.
Little, J. M. 74, 273, 276.
Lloyd, D. J. 99, 279.
Loeb, J. 119.
— und J. H. Northrop 101, 146, 280.
Lötzsch, E. s. Scheunert, A.
Loew, O. 57; s. Emmerich.
Looser, E. 268.
Lorenz, W. F. s. Lavinder, C. H.
Loughlin, R. s. Daniels, A. L.; Byfield, A. H.
Lovelace, C. 70, 72, 75, 273.
Lucatello, L. und M. V. Carletti 244, 270.
Luckett, C. L. s. McArthur, C. G.
Lui, A. und M. Baccelli 243, 273.
Lumière, A. 145, 295, 297[4], 301.
Lunin, G. 137, 267.
Luros, G. O. s. Emmet, A. D.
Lusk, G. 189.
Lust, F. und Klockmann, L. 272.
Lyle, W. G. s. Funk, C.
Lyman, J. F. und B. Raymund 39, 51, 57, 290.

## M.

Maase, C. und H. Zondek 215[2], 219[2], 293.
Macallum, A. s. Funk, C.
McArthur, C. J. und C. L. Luckett 168, 173[2], 277.
McCann, A. W. 216, 217, 286.
— G. F. s. Heß, A. F.; Pappenheimer, A. M.
McCarrison, R. 71[2], 104, 105[3], 148[3], 149, 151, 182[2], 212[2], 213, 215, 220[2], 227[3], 229, 231, 289[3], 290[7], 292[2], 293, 297[2], 298[2], 305.
McCaskey, D. s. Funk, C.
McClendon, J. F. 193, 207, 295, 299, 303.
— und H. Bangness 305.
— W. S. Bowers und J. P. Sedgwick 302.
— und W. C. C. Cole 289.
— — O. Engstrand und J. E. Middlekauff 197, 291.
— und S. M. Dick 302.
McClugage, H. B. s. Givens, M. H.
— und L. B. Mendel 28, 60, 285.
McClurg, N. J. s. Daniels, A. M.
McCollum, E. V. 24, 40, 66, 98, 136, 154, 189, 269, 276, 281, 282, 283, 284, 291[2], 299; s. Hart, E. B.; McDonald, M. B.; Shipley, P. G.; Souza, G. de Paula.
— und M. Davis 22, 28, 29, 35[2], 82, 132[2], 135[3], 136, 138[4], 140[2], 142[2], 144[4], 167, 168[3], 169[7], 170, 273, 276[3], 277[4], 278.
— und C. Kennedy 278.
— Lintz, Vermilye, Legget und Boas 51, 292.
— und H. T. Parsons 46, 101, 137, 147, 207, 299.
— und W. Pitz 188[2], 189[2], 282[2].
— und N. Simmonds 21, 24, 25, 31, 32, 34, 41, 44[4], 57, 59[2], 76, 81, 138, 140, 143, 146[3], 153, 155[3], 156, 168[2], 169[4], 170[2], 177[3], 178[2], 183, 184[3], 196, 283[5], 285, 292.
— — und H. T. Parsons 22, 24, 25, 27, 28, 41[2], 44, 57, 95, 98, 130, 135[3], 138[3], 147, 179, 182, 189, 239[2], 248[3], 251, 284, 286, 287[2], 288, 303[5].
— — — P. G. Shipley und E. A. Park 301, 304, 305.
— — und W. Pitz 13, 14, 20[2], 21, 22[2], 23[2], 25, 31[4], 33[3], 41, 44[5], 98, 130[9], 132,

134[2], 135[4], 138[5], 143[6], 144, 145, 153, 154, 155, 169[4], 170[7], 184, 278, 279, 280[3], 281[3], 282[3].
McCollum, E. V.; N. Simmonds; P. G. Shipley und E. A. Park 303[2].
— — und H. Steenbock 281.
McDonald, M. B. und E. V. McCollum 146, 301, 302.
McDougal, D. T. 300.
Mackay, H. M. M. 180, 300.
Mackenzie 150.
McKim, L. H. s. Emmet, A. D.
Macklin, A. H. und L. D. A. Hussey 304.
Maclean, H. 271, 272[2].
McLeod, F. S. s. Sherman, H. C.
— J. W. und G. A. Wyon 303.
McNeal, W. J. s. Siler, J. F.
Macomber, D. s. Reynolds, E.
Macy, I. G. s. Givens, M. H.
— und L. B. Mendel 299.
Magnus-Levy, A. 214, 296.
Maignon, M. F. 17[19], 18[4], 29[4], 30[4], 32, 48, 57, 282[2], 285[2], 286, 288[3], 289, 290[3], 293, 295, 297.
Mangkoewinoto, R. M. M. s. Jansen, B. C. P.
Mann 180.
Marchoux, E. 69, 72, 73, 295.
Mariani s. Volpino, G.
Marinus, C. J. 152, 289.
Markovici s. Porges.
Marsh, H. L. s. Meigs, E. B.
Martin, C. J. s. Chick, H.
Mason 158, 292.
Matheu, C. P. 304.
— und H. Damianovich 304.
Mattei, P. di 299.
Mattill, H. A. und R. E. Conklin 131, 299, 303, 304.
Maurer, G. 72, 268.
Maver, M. B. 215[2], 219, 220, 230, 297.
Mead, S. W. s. Dutcher, R. A.
Medes, G. s. Smith, E.
Meigs, E. B. und H. L. Marsh 274.
Mellanby, E. 139[3], 168, 173, 178, 180[3], 284, 287[2], 295; s. Hopkins, F. G.
— M. 284.
Mendel, L. B. 18, 169, 174, 180, 278, 279, 281, 297; s. Cohen, B.; Cowgill, G. R.; McClugage, H. B.; Macy, I. G.; Mitchell, H. S.; Osborne, T. B.; Thompson, H. B.
Mendoza-Guazon, M. P. 281.
Metschnikoff 12.
Meysenbug, M. von 297.
Michel, P. s. Morel, A.; Mouriquand, G.; Weill, E.
Michelsen, H. E. s. Sweitzer, S. E.
Midorikawa s. Yamigawa.
Miguet, M. s. Morel, A.
Middlekauff, J. E. s. McClendon, J. F.
Miller, E. M. s. Phemister, D. B.
— E. W. 101, 146, 299, 305.
— W. S. s. Hart, E. B.
Mitchell, H. H. 13, 14[2], 15, 24, 102, 148, 280, 291.
— H. S. und L. B. Mendel 305.
Miura, M. s. Zilva, S. S.
Mockeridge, F. A. 281, 295.
Mogi s. Yamigawa.
Moltram, J. C. s. Cramer, W.
Monaco, D. L. 16, 279.
Moody, A. M. s. Jackson, L.
Moore, B. s. Edie, C. S.
— J. J. 284; s. Jackson, L.
— und L. Jackson 281.
Morel, A., G. Mouriquand und M. Miguet 301.
— — P. Michel und L. Thévon 305.
Moreschi, C. 268.
Morgulis, S. 304.
Mori, M. 268.
— R. 68, 270.
Moro, E. s. Hirsch, A.
Morse, J. L. 275.
Moszkowski, M. 73, 271.
Mouriquand, G. s. Morel, A.; Weill, E.
— und P. Michel 189, 194[2], 202[2], 292, 297, 300, 301, 305.
Muckenfuß, A. M. 286, 287.
Müller, Erich (Berlin) 141, 150, 159, 193[2], 199, 202, 286, 298.
— und M. Brandt 293.
Münzer, E. s. Begun, A.
Murata, M. 300.

Myers, C. N. s. Chase, A.; Voegtlin, C.
— und M. S. Fine 237[4], 274.
— und C. Voegtlin 80, 82, 291, 295.

N.

Nakamura s. Onodera.
Nassau, E. 294.
Nehring, H. s. Settler, H.
Neill, M. H. s. Voegtlin, C.
Nelson, V. und A. R. Lamb 176, 177, 295.
— V. G. s. Fulmer, E. I.; Steenbock, H.
— E. I. Fulmer und R. Cessna 302.
Neppi, B. 299.
Neumann s. Knack, A. W.
Neville, A. s. Hopkins, F. G.
Nicholls, L. 273, 287.
Nichols, N. B. s. Daniels, A. L.
Nicolaidi, J. 237[6], 249, 273, 274.
Nightingale, P. A. 248, 278.
Nirenstein, E. s. Hume, E. M.
Nistico, G. 272.
Nitzescu, J. J. 12, 13, 14, 21, 52, 237[2], 238, 243, 244[4], 245[3], 275, 276, 277, 286.
Nixon, J. A. 213, 215[4], 219[2], 298.
Nobel, E. 199, 212, 300, 303; s. Fürth, O.
Nocht, B. 90, 216, 217, 218, 220, 268[2], 282.
Nollau, E. H. s. Buckner, G. D.
Noorden, C. von 55, 267.
Northrop, J. H. 156, 282, 283; s. Loeb, J.
Novaro, P. 107[3], 293, 294, 295.
Novella, Alpago- s. Volpino.

O.

Odake, S. s. Tsuzuki, F.
Ohler, W. R. 275.
Olsen, O. 291.
Onodera, Nakamura und Tateno 113, 272.
Orgler, A. 270, 271.
Ormea, A. d' 268.
Osborne, T. B. 31, 32, 40, 43, 128, 136, 137, 139, 145, 149[2], 150, 262, 297.
— und C. S. Leavenworth 301.
— und L. B. Mendel 12[2], 13[4], 14[3], 21[4], 22[4], 23[6], 24[2], 25, 26[5], 28, 29, 30, 31[2], 33[2], 38[2], 39[2], 40, 43, 74, 83, 130[3], 131[5], 132[3], 142[3], 143[2], 144, 154[2], 156[6], 157, 167[2], 169[5], 170[3], 174, 175, 179, 194[5], 195[3], 197, 204, 245, 264[2], 270, 272[2], 273, 275[3], 277, 278[3], 279[2], 280[3], 282[2], 284[2], 285, 287[2], 293, 300, 301[2], 302.
Osborne, T. B.; L. B. Mendel und E. L. Ferry 11, 12, 19, 22, 23, 24, 25[3], 26[2], 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 43, 59[2], 130[9], 131[4], 132[2], 137, 140, 156[2], 168, 272, 287.
— — — und A. J. Wakeman 20[2], 21, 22[2], 23[3], 24[3], 25[4], 26[3], 27, 28[3], 29, 30[2], 31[2], 32[2], 33[2], 34, 35, 58, 59, 63, 66, 100, 130[9], 131[4], 137, 143[3], 144[5], 145, 167[2], 168[2], 169[10], 170, 172[2], 173, 174, 197[2], 198, 274[2], 277[2], 282, 283[2], 284, 285[2], 288, 289, 290.
— — und A. J. Wakeman 101, 135, 142, 143[4], 145, 147[3], 170[3], 174[2], 175, 195, 295[3], 299.
— und A. J. Wakeman 79, 82[3], 277, 281, 291, 294.
— — und E. L. Ferry 290.
Otto, M. 240, 268.
Outhouse, J. s. Davis, M.
Owen, R. C. 298.

P.

Pacini, A. J. P. und D. W. Russel 144, 284.
Padua, R. G. 291.
Palmer, B. W. s. Henderson, L. J.
— und L. J. Henderson 52, 276, 277.
— L. S. 278, 280, 289.
— und C. H. Eckles 275.
— und H. L. Kempster 139[3], 172[3], 290[3].
— C. Kennedy und H. L. Kempster 302.
Pappenheimer, A. M. s. Heß, A. F.; Sherman, H. C.
— G. F. McCann, T. F. Zucker und A. F. Heß 303.
— und J. Minor 302.
Park, E. A. s. McCollum, E. V.; Shipley, P. G.
— und J. Howland 305.
Parsons, H. T. 196, 299; s. McCollum, E. V.; Shipley, P. G.
Pasch, C. 305.
Paton, D. N. 65, 267; s. Findlay, L.
— L. Findlay und A. Watson 286.

Paton, D. N. und A. Watson 301.
Patta, A. 240, 269.
Paul, M. S. s. Johns, C. O.
Peckham, F. E. 47, 300.
Penau, H. und H. Simonnet 304.
Perlzweig, W. A. 277.
Péronnet s. Weill, E.
Petersen, W. s. Jobling, J. W.
Peterson, H. O. s. Talbot, F. B.
Pettenkofer 8.
Pettersson, A. s. Euler, H.
Pézard, A. 32, 291.
Phemister, D. B., E. M. Miller und B. E. Bonar 302.
Phillips, V. s. Sherman, H. C.
Pierson, E. M. s. Dutcher, R. A.
— und R. A. Dutcher 292.
Pitz, W. 189[3], 195[4], 284, 286; s. McCollum E. V.
Plaut, O. H. 149, 299.
Plimmer, R. H. A. 199, 296.
Poklop, J. s. Funk, C.
Pol s. Hulshoff-Pol, D. J.
Pollini, L. s. Preti, L.
Poole, A. K. s. Rivers, T. M.
Popielski, L. 152, 300.
Porcher, C. 154, 294.
Porges, Leimdörfer und Markovici 50, 270, 274.
Porter, W. T. 296.
Portier, P. 102[2], 111, 287, 294[2]; s. Bierry, H.
— und L. Randoin-Fandard 119, 148, 290, 291.
Povitsky, O. R. s. Williams, A. W.
Powers, G. F. s. Shipley, P. G.
Preti, L. und L. Pollini 237[3], 270, 272.
Pritchard, E. 180, 290.
Pütter 65, 269.
Putzig, H. 296.

## Q.

Quittner, M. s. Falta, W.

## R.

Ramoino, P. 105, 276, 277[2], 278.
Ramsden, W. 4, 168, 169[5], 170[3], 172, 173[4], 175, 178, 188, 284.
Randoin-Fandard, L. s. Bierry, H.; Portier, P.
Raubitschek, H. 242, 245[2], 270, 273, 278.
Ray, L. A. s. Robertson, T. B.
Raymund, B. s. Lyman, J. F.
Read, J. W. s. Sure, B.
Redaktionelle Aufsätze:
Med. and surg. history of the war of the rebellion etc. 267.
Mitteil. d. Beriberikommission 68, 270.
Experimental scurvy 283.
Scurvy a. antiscorbutic properties of foods 287.
Rept of a committee of inquiry reg. the prevalence of pellagra 291.
Discussion on acidosis 31, 292.
Discussion on vitamines 69[3], 83, 95, 98, 177, 188, 193[2], 194[9], 197, 198, 199, 201, 206, 237[2], 293.
Discussion on the present position of vitamines etc. 14, 47, 49, 59[2], 70, 71, 104, 105, 149, 150, 159, 176, 178[4], 180, 182, 197[2], 227, 293.
Wichtigkeit der Vitamine 99, 148, 170, 199[2], 204[2], 297.
The loss of antiscorbutic potency in foods 303.
Further facts about rickets 303.
Nutritional rehabilitation 304.
Experimental rickets 304.
Vitamin A and rickets 304.
Aussprache über Skorbut 306.
Reed, H. S. 296.
Reiche, A. 232, 295.
Renshaw, R. R. 300.
Reynolds, E. und D. Macomber 304.
Rhodes, M. s. Chick, H.
Rich, K. B. 157, 298.
Richardson, A. E. und H. S. Green 26[3], 31, 44, 131[2], 132, 135, 138[2], 143, 144, 146, 170[2], 279, 282, 283.
Richet, C. 147, 289.
Richter, H. 72, 273.
Riesell 55, 267.
Ritter s. Liechti.
Rivers, T. M. 303.
— und A. K. Poole 304.
Roaf, H. E. 236[4], 296.

Robb, E. F. 297.
Roberts, L. R. 235, 240, 250, 251[2], 292.
Robertson, T. B. 152, 280.
— und E. Cutler 21, 153[2], 280[3].
— und M. Delprat 153, 283.
— und L. A. Ray 35[2], 142[2], 146, 152[11], 153[4], 255, 256, 278[5], 288[4], 295, 299.
Robison, R. 288; s. Harden, A.
Robscheit, F. S. s. Hooper, C. W.
Röhmann, F. 5[3], 38[3], 43[2], 83, 179, 189, 245, 268[2], 278, 279.
Röse, C. 1, 35, 44[2], 45, 58, 154[2], 155[2], 214[2], 268[2], 271[3], 277, 282.
— und R. Berg 1, 23, 25, 27, 35, 47, 54[5], 56, 131, 226, 286.
Rogozinski, F. 66, 269.
Rolly, F. 273.
Rommel, G. M. und E. B. Vedder 74, 278.
Rondoni, P. 242[2], 243[2], 244, 245, 270[2], 272, 275, 287.
Root, L. E. s. Lewis, H. B.
Roper, J. C. s. Eddy, W. H.
Rose, M. S. 60[2], 61, 292, 293.
— S. G. 305.
Rosenau, M. J. 305.
Rosenbaum, S. 172, 300.
Rosenberg, M. s. Salle, W.
Rosenheim, O. 281.
— und J. C. Drummond 171, 172, 295.
Rossi, G. 195, 199, 285.
Roth, P. s. Benedict, F. G.
Rothstein, M. 53, 214, 287, 291.
Rouse, M. E. s. Sherman, H. C.
Roy, C. B. s. Shorten, J. A.
Rubner, M. 1, 2, 8.
— und Thomas 27.
Ruhl, K. 248, 277.
Rumpel, T. 279.
— und A. W. Knack 216, 278, 280.
Russel, D. W. s. Pacini, A. J. P.
Rutherford, W. J. 301.

## S.

Saleeby, N. M. 287; s. Williams, R. R.
Salle, W. und M. Rosenberg 206, 207, 291.
Samelson, M. 72, 149, 298.
— S. s. Aron, H.
Santos, F. O. 304.
Sawazaki 72, 273.
Sawyer, M., L. Baumann und F. Stevens 283.
Scala, A. 43, 300; s. Alessandrini, G.
Schabad, J. A. 268[2], 269[2].
Schaefer, O. G. s. Dutcher, R. A.
Schaeffer, G. 287.
Schamelhout, A. 296.
Schattke, A. s. Scheunert, A.
Schaumann, H. 3, 70[2], 73, 74[2], 77[3], 78[3], 82[2], 84[2], 85[4], 91, 95[3], 96[4], 97, 102, 112[12], 113[5], 114, 218, 268, 269[2], 270, 271[2], 272[3], 273, 274, 275.
Schaerer, C. 281.
Schetelig 55, 267.
Schettler, O. H. s. Sollman, T.
Scheunert, A. 178, 294.
— A. Schattke und E. Lötzsch 178, 271.
Schiff, P. s. Cramer, A.
Schiffmann, O. s. Abderhalden, E.
Schilde A.-G., B. 202.
Schittenhelm, A. und H. Schlecht 211, 212[3], 213, 214, 215[4], 219[3], 220, 230, 289[5].
Schlecht, H. s. Schittenhelm, A.
Schlesinger, E. 292.
— H. 179, 204, 220, 296.
Schloß, E. 64, 181[2], 269[3], 270[3], 271, 272[2], 273, 275[2], 276[2], 278, 281[2]; s. Frank, L.
— und L. Frank 274.
Schmidt, L. s. Abderhalden, E.
— -Nielsen, S. 187, 268.
Schmorl, G. 276.
Schnyder, K. 238, 275.
Schönborn, E. C. von s. Funk, C.
Scholz und Hinkel 53, 276.
Schubert, M. 268.
Schulz, J. A. s. Forbes, E. B.
Schwartz, H. 295.
Schwarz, E. s. Fränkel, S.
Schweizer, K. 146, 301, 305.
Scott, L. C. s. Eustis, A. C.; Wellman, C.
Seaman, E. C. 298[2].
Sedgwick, J. P. s. McClendon, J. F.
Segawa, M. 24, 70[2], 95, 274, 275.
Seidell, A. 78, 81, 280, 282, 301, 303, 304; s. Williams, R. R.
Sekine, H. 294[2].

Sell, M. T. s. Steenbock, H.
Settler, H. und H. Nehring 300.
Sharpe, J. S. s. Findlay, L.
Shaw, B. H. 48, 51, 57, 294, 296.
Sheib, S. H. s. Leary, F. T.
Sherman, H. C. 20, 30, 35[4], 291, 293, 303; s. La Mer, V. K.
— V. K. La Mer und H. L. Campbell 301, 304.
— F. L. McLeod und M. M. Kramer 292.
— und A. M. Pappenheimer 302, 305.
— M. E. Rouse, B. Allen und E. Woods 302.
— und L. H. Smith 99, 256, 306.
— L. Wheeler und A. B. Yates 20, 22, 44, 284.
— und J. C. Winters 20, 22, 285.
— — und V. Phillips 23, 290.
Sherwood, F. F. s. Fulmer, E. J.
Shibayama, G. 269, 273.
Shiga und Kusama 270.
Shimamura, T. s. Tsuzuki, F.
Shipley, P. G. s. McCollum, E. V.
— E. V. McCollum und N. Simmonds 305.
— E. A. Park, E. V. McCollum und N. Simmonds 303[3].
— — — und H. T. Parsons 180, 301.
— — G. F. Powers, E. V. McCollum und N. Simmonds 305.
Shortens, J. A. und C. B. Roy 289, 302.
Siegens 202.
Siler, J. F., T. E. Garrison und W. J. McNeal 239[2], 240[2], 246, 274, 275[3], 276, 277, 279, 282.
Simmonds, N. s. McCollum, E. V.; Shipley, P. G.
Simonnet, H. s. Penau, H. 116[2], 117, 263[2], 299.
Simon, W. V. 179[4], 290.
Simpson, G. E. s. Edie, C. S.; Lewis, H. B.
— und C. S. Edie 270.
— K. 71, 296.
— S. 152, 297.
Skelton, R. F. s. Chick, H.; Delf, E. M.
Slator, A. 286.
Slyke, D. D. van, s. Whipple, G. H.
Slyke. D. D. van, G. E. Cullen und E. Stillman 50, 51, 277[2].
Smith, A. H. 286, 288.
— C. A. s. Hawk, P. B.
— O. Bergeim und P. B. Hawk 304.
— D. W. s. Hart, E. B.
— E. und G. Medes 305.
— F. und Hastings 75, 273.
— H. 218, 278.
— L. H. s. Sherman, H. C.
— L. M. und H. B. Lewis 283.
— T. 267.
Sollmann, T., O. H. Schettler und N. C. Wetzel 300.
Souza, G. de Paula, und E. V. McCollum 145, 299.
Spillman, L. s. Bruntz, L.
Sprawson, C. A. 68, 69, 298.
Stammers, A. D. 169, 300, 304.
Stanley, L. s. Trowbridge, P. F.
Stanton, A. T. s. Fraser, H.
— R. E. s. Sullivan, M. X.
Stark, M. 280.
Steenbock, H. 281, 284, 289; s. Ellis, N. R.; Hart, E. B.
— P. W. Boutwell, E. G. Gross und M. T. Sell 169, 171, 292.
— — und H. E. Kent 169[3], 170[2], 171, 174, 285.
— — M. T. Sell und E. G. Gross 173[4], 174[2], 293, 295.
— E. G. Gross und M. T. Sell 143[2], 144, 147, 170[4], 171, 194[3], 291, 293.
— und E. B. Hart 273.
— H. E. Kent und E. G. Gross 24, 41, 44, 130, 135, 138, 143, 169, 285.
— V. E. Nelson und E. B. Hart 44, 47, 51[2], 57, 276[2], 305.
— M. T. Sell und P. W. Boutwell 303.
— — und M. V. Buell 303.
Stefansson, V. 284, 287.
Steinitz 65, 267.
Stephenson, M. 172, 300.
— und A. B. Clark 177, 178, 298.
Stepp, W. 4, 98, 137, 166[4], 167[2], 168[2], 169, 172[3], 173[5], 174[2], 175, 184, 198, 269, 270, 272, 273, 276, 279[4], 288[2].
Stern, J. 154, 298.

Sternberg, W. 275, 276.
Stevens, F. s. Sawyer, M.
Stevenson, A. G. 298.
— H. C. s. Eddy, W. H.
Stewart, C. A. 151, 284, 292; s. Jackson, C. M.
Still, G. E. 180, 197; s. Harden, A.; Zilva, S. S.
Stillman, E. s. Slyke, D. D. van.
Stockholm, M. s. Emmet, A. D.
Storm von Leeuwen, W. und F. Verzár 302.
Strauß 55[2], 267.
Strong, R. P. und B. C. Crowell 72, 95, 272.
Suarez, P. 238, 242, 278.
Sugiura, K. 79, 84, 97, 286.
— und S. R. Benedict 27[2], 31[2], 100, 102, 130, 132, 135[2], 138, 143, 148, 170, 286, 290, 291.
Sullivan, M. X. 293[2]; s. Voegtlin, C.
— und P. R. Dawson 301.
— und K. K. Jones 293.
— und R. E. Stanton 237, 297.
— — und P. R. Dawson 303.
— und C. Voegtlin 278[2].
Sure, B. 13[3], 14[2], 21, 31, 34, 262, 298[2].
— und J. W. Read 300.
Supplee, A. C. s. Heß, A. F.
Suzuki s. Tsuzuki.
Sweitzer, S. E. und H. E. Michelson 48, 294.
Swoboda, F. K. 146, 299.
Sydenstricker, E. s. Goldberger, J.

## T.

Takaki, K. 267[4], 268[2].
Talbot, F. B., W. J. Dodd und H. O. Peterson 273[2].
Tanji 105, 285.
Tanner, W. F. und G. L. Echols 303.
Tasawa, R. 70, 275.
Tateno s. Onodera.
Telfer, S. V. 301.
Tereg und Arnold 64, 267.
Terrien, E. 128, 297.
Terroine, E. F. 18, 289.
Teruuchi, Y. 270.
Thévon, L. s. Morel, A.
Thjötta, T. 303.
— und O. T. Avery 305[2].
Tholin, T. 305.
Thomas s. Rubner, M.
Thompson, H. B. und L. B. Mendel 156, 284.
Tiraboschi, C. 240, 268.
Tizzoni, G. 240[3], 270, 271.
Tobler, W. 287.
Totani, G. 14, 33, 34, 281.
Towles, C. s. Voegtlin, C.
Tozer, F. M. 300, 303.
Trowbridge, P. F. s. Francis, C. K.
— und L. Stanley 125, 269.
Truninger s. Liechti.
Tschirsch, A. 113, 292.
Tsuzuki, F. 4, 77, 268, 274.
— und T. Shimamura 4, 77, 270.
— — und Odake 4, 77, 82, 271[2].
Tullio, P. s. Albertoni, P.

## U.

Uhlmann, F. 83, 103[3], 282, 285.
— R. 49, 297.
Ullmann, E. V. s. Eppinger, H.
Umber 193, 306.
Ummes, O. 242[2], 243, 272.
Underhill, F. P. 46[2], 280[2]; s. Chittenden, R. H.
Unger, L. J. s. Heß, A. F.
Urbeanu, A. 44, 45, 57, 70, 154, 237[2], 238[2], 242, 249[3], 251, 252, 267, 279.

## V.

Vallardi, C. 240, 270.
Vedder, E. B. 70, 76, 95, 96[2], 273[3], 274[2], 279, 281, 284; s. Chamberlain, W. P.; Rommel, G. M.
— und E. Clark 91[2], 96, 114, 272.
— und Williams, R. R. 79, 84[2], 95, 96, 273.
Vermilye s. McCollum, E. V.
Verzár, F. s. Storm v. Leeuwen, W.
— und J. Bögel 102, 183, 299.
Vidoni, G. und S. Gatti 238, 270.

Viswalingam, A. 284, 292.
Voegtlin, C. 81, 83, 113, 114[2], 198[2], 250, 276, 279, 280, 298; s. Koch, L. M.; Myers, C. N.; Sullivan, M. X.
— und R. H. Harris 291.
— und G. C. Lake 287.
— — und C. N. Myers 286.
— und C. N. Myers 29, 103, 286[2], 289[2].
— M. H. Neill und A. Hunter 291.
— M. X. Sullivan und C. N. Myers 295.
— und C. Towles 84, 96, 273.
— und G. F. White 81, 280.
Voigt, G. C. 8.
Vogt, H. 193, 291.
Volpino, G. 238, 243[2], 275[2].
— und E. F. Bordoni 244, 278.
— — und Alpago-Novella 243, 271.
— Mariani, Bordoni und Alpago-Novella 241[2], 243, 271.

## W.

Waele, H. de 215[2], 219, 297.
Wakeman, A. J. s. Osborne, T. B.
Wallis, R. L. M. 69, 284.
Walshe, F. M. R. 284[2], 291.
Wang, C. C. s. Blunt, K.
Waring, C. H. s. Goldberger, J.
Wason, I. M. 302.
Waters, H. J. 268, 269.
Watson, A. F. s. Drummond, J. C.
— A. H. s. Paton, D. N.
— C. und A. Hunter 268.
Webster, A. s. Edie, C. S.
Weill, E. und G. Mouriquand 73, 83[3], 95, 97, 149, 194, 195, 197, 198[3], 278, 279[2], 281, 282, 283, 285[2], 286, 287.
— — und P. Michel 74, 279.
— — und Péronnet 197, 198, 285[2].
Weiser, S. 74, 178, 238, 273, 275.
Wellman, C., C. C. Baß und A. C. Eustis 71, 272.
— A. C. Eustis und L. C. Scott 273.
Wells, A. H. 301.
— C. A. und P. W. Ewing 280.
— F. M. s. Zilva, S. S.
— H. G. 303.
Weltmann, O. 300.
Wertheimer, E. s. Abderhalden, E.
— und E. Wolf 303.
Wetzel, N. C. s. Sollmann, T.
Wheeler, A. G. s. Goldberger, J.
— L. s. Sherman, H. C.
— R. 273, 277.
— und A. Biester 275.
Whipple, B. K. 101, 143, 146, 147, 299.
— G. H. s. Hooper, C. W.
— und D. D. van Slyke 48, 285.
White, G. F. s. Voegtlin, C.
Whiters, W. A. und F. E. Carruth 41, 283.
Wieland, H. 272.
Wilbur, J. F. s. Anderson, E. V.
Wilkins, R. H. s. Buckner, G. D.
— S. D. s. Dutcher, R. A.
Willaman, J. J. 148, 184, 291.
Willcox, W. H. 69[2], 88, 103[2], 119, 190, 191, 194, 195[2], 199, 277, 282, 291[2].
Willets, G. D. s. Goldberger, J.
Williams, A. W. und O. R. Povitzky 302.
— R. H. s. Emmet, A. D.
— R. J. 145[2], 289, 295, 302.
— R. R. 86[5], 278, 279[2], 280, 282, 304; s. Chamberlain, W. P.; Vedder, E. B.
— und B. C. Crowell 277.
— und J. A. Johnston 277.
— und N. M. Saleeby 277.
— und A. Seidell 79, 81, 82, 84, 85, 97, 280.
Wilson, W. H. 304.
Wiltshire, H. C. 192, 286, 299.
Winfield, G. 284.
Winckel 202.
Winters, J. C. s. Sherman, H. C.
Wintz, H. 28, 129, 280.
Wolf, E. s. Wertheimer, E.
Wollman, T. 147[3], 195, 289, 291.
Woods, E. s. Sherman, H. C.
Wright, H. 267[2].
Wuth, O. 218, 288.
Wyon, G. A. s. McLeod, J. W.

## Y.

Yamigawa, Koyama, Midorikawa und Mogi 72, 272.
Yates, A. B. s. Sherman, H. C.

## Z.

Zadik 65, 267.
Zambrzycki 220, 296.
Zilva, S. S. 83, 149, 170, 173, 175[2], 207, 289[2], 295, 296, 300, 302; s. Drummond, J. C.; Harden, A.
— J. Golding, J. C. Drummond und K. H. Coward 303.
— und M. Miura 301, 303, 305.
Zilva, S. S. und G. E. Still 295.
— und F. M. Wells 195, 199, 288.
Zoethout 53, 289.
Zondek, H. s. Maase, C.
Zucker, T. F. s. Pappenheimer, A. M.
Zuntz, L. 45, 154[3], 288.
— N. 51, 57, 291.
Zunz, E. 296.


Roßberg'sche Buchdruckerei, Leipzig

Countway Library AGB9759
3 2044 045 014 321

# VERLAG VON S. HIRZEL IN LEIPZIG

**Handbuch der Hygiene.** Herausgegeben von **M. Rubner, M. v. Gruber** und **M. Ficker.** V. Band: **Nahrungsmittel.** Mit 44 Abbildungen und 1 Tafel; 320 S. mit Register. Groß-8°. 1922.

Inhalt: Fleischhygiene. Von **E. Kallert** und **R. Standfuß.** — Milch und Milchprodukte. Von **W. Ernst.** — Hygiene der pflanzlichen Nahrungs- und Genußmittel von der Gewinnung bis zum Verbrauch. Von **H. Serger.** — Märkte und Markthallen. Von **M. Schindowski.** — Kühlanlagen. Von **M. Schindowski.** — Gesetzliche Regelung des Lebensmittelverkehrs. Von **F. Auerbach.**

---

**Grundriß der Alkoholfrage.** Von Dr. **Rud. Wlassak.** Mit 2 Abbildungen. IV und 108 S. mit Register. Groß-8°. 1922.

. . . Ein Werk, das in würdigster, ernster Weise ohne jegliche Voreingenommenheit die Alkoholfrage beleuchtet. Von der ganzen umfangreichen Alkoholliteratur scheint mir diese Arbeit als neueste Erscheinung durchaus eine der wertvollsten zu sein. Wem es darum zu tun ist, das Rüstmaterial im Kampfe gegen den Alkoholismus in einwandfreiester und umfassendster Form zu gewinnen, dem sei dieses Buch zum Studium dringend empfohlen. (Dr. Popitz in der „Leipziger Volkszeitung".)

---

**Einführung in die praktische Nahrungsmittelchemie.** Von **H. Thoms.** Mit einem Anhange: Botanisch-mikroskopischer Teil, von **E. Gilg.** Mit 115 Abbildungen. VIII und 415 S. mit Register. Groß-8°. 1899.

---

**Die Ernährung.** Bearbeitet von **W. Caspari, M. Rubner, N. Zuntz** und **R. Tigerstedt.** Mit 137 Figuren. 288 S. Groß-8°. 1911. (Sonderausgabe aus „Handbuch der physiologischen Methodik".)

---

**Physiologisch-chemisches Praktikum.** Von **H. Steudel.** Eine Zusammenstellung von Übungen aus der Gewichts- und der Maßanalyse und von Reaktionen und einfachen Darstellungsmethoden aus dem Gebiete der physiologischen Chemie. VIII und 123 S. Groß-8°. 1912.

---

**Fermentforschung.** Unter ständiger Mitarbeit hervorragender Fachgelehrter herausgegeben und redigiert von **E. Abderhalden.** Erscheint seit 1914 in Jahres-Bänden von 4 bis 12 Heften. Groß-8°.

---

**Das Recht auf Gesundheit und die Pflicht sie zu erhalten.** Die Grundbedingungen für das Wohlergehen von Person, Volk, Staat und der gesamten Nationen. Von **E. Abderhalden.** (VII u. 62 Seiten). Groß-8°. 1921.

Die Arbeit Abderhaldens gehört heute auf den Tisch jedes, der irgend einen mehr oder weniger großen Einfluß ausübt. Sie ist das einzig wahre Programm für Wiederherstellung und Aufstieg Europas. Die Anleitung ist äußerst leicht verständlich für jedermann, der sich nicht ganz in der heutigen Phrasenmacherei und Schlagwortpolitik verloren hat. (Schweizer Familienheim.)

---

*Preise sind in jeder Buchhandlung oder beim Verlag zu erfragen*

5.N.3.
Die Vitamine, kritische Uebersi1922
Countway Library AGB9759
3 2044 045 014 321